



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**TESIS**

**“FRECUENCIA DE SÍNDROME DE FANCONI EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
EPILEPSIA QUE RECIBEN ÁCIDO VALPROÍCO”**

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

**PRESENTA**

**DRA. SANDRA MORALES LIRA**  
**RESIDENTE DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**  
*UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI*  
*Adscripción: Servicio Nefrología*  
*Teléfono: 4616102554*  
*Correo electrónico: sandra.moralira@gmail.com*

**TUTOR**

**DRA. ALEJANDRA AGUILAR KITSU**  
**JEFE DE SERVICIO DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**  
*UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI*  
*Teléfono: 57612594*  
*Correo electrónico: maria.aguilark@imss.gob.mx*

**CO-AUTOR**

**DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEEVER**  
**Asesor Metodológico**  
*UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI*  
*Teléfono: 5627-6900 ext. 22501*  
*Correo electrónico: miguel.villasis@imss.gob.mx*

**Febrero 2016**



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.

## INDICE

RESUMEN:.....	3
ANTECEDENTES .....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	12
OBJETIVOS .....	13
<b>HIPÓTESIS GENERAL</b> .....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS:.....	15
DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	16
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	17
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....	19
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	19
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	20
<b>FACTIBILIDAD</b> .....	20
RESULTADOS.....	21
Discusión.....	24
CONCLUSION .....	26
RECOMENDACIÓN .....	27
ANEXOS .....	28
BIBLIOGRAFIA .....	35

## RESUMEN:

### **TITULO**“FRECUENCIA DE SINDROME DE FANCONI EN PACIENTES PEDIATRICOS CON EPILEPSIA QUE RECIBEN ACIDO VALPROICO”

**Autores:** <sup>1</sup> Alejandra Aguilar Kitsu, <sup>2</sup> Miguel Villasis Keever, <sup>3</sup> Sandra Morales Lira

**Adscripción:** <sup>1</sup> Servicio de Nefrología, <sup>2</sup> Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, <sup>3</sup> Residente de 6to año de Nefrología Pediátrica.

**INTRODUCCION:** El síndrome de Fanconi es una enfermedad renal que impide la absorción en el torrente sanguíneo de ciertas sustancias, pasando a la orina. Consiste en una falla generalizada en el transporte de aminoácidos, fosfato, glucosa, ácido úrico, bicarbonato, sodio, potasio y proteínas a través del túbulo proximal. El ácido valproico es uno de las drogas más comúnmente usadas para tratar la epilepsia. Sin embargo, existe una creciente evidencia de que el ácido valproico puede causar lesión tubular renal en los niños pero hasta el momento no existen estudios epidemiológicos que determinen cuál es su frecuencia.

**OBJETIVO GENERAL:** Identificar la frecuencia del síndrome de Fanconi en niños con epilepsia que reciben tratamiento con ácido valproico.

**METODOLOGIA:** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, transversal, descriptivo, en una muestra no probabilística consecutiva, de al menos 50 pacientes del servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el período de enero a abril 2016. Se incluyeron hombres y mujeres en edades entre un mes y 16 años 11 meses, con diagnóstico de epilepsia que recibían tratamiento con ácido valproico y que aceptaron participar con firma de carta de consentimiento informado. Criterios de exclusión: pacientes con diarrea, con enfermedad renal ya diagnosticada, niños con fármacos que se ha documentado predisponen a la aparición de dicho síndrome, como son los aminoglucósidos, ifosamida, ciclofosfamida, quelantes de hierro, salicilatos, tetraciclinas y quienes no completaron las variables de estudio.

Se registró edad, peso, talla, tiempo de consumo del ácido valproico, enfermedades concomitantes, terapia farmacológica combinada. Se determinó en sangre electrolitos séricos, creatinina, glucosa, gasometría venosa y examen general de orina. El diagnóstico de síndrome de Fanconi se realizó cuando se detectó glucosuria, proteinuria, acidosis metabólica hiperclorémica, hipofosfatemia, hiperfosfaturia.

Se realizó estadística descriptiva.

## ANTECEDENTES

Los seres humanos normalmente filtran 180 litros de líquido al día a través de los riñones; más de 98% de esto tiene que ser reabsorbido antes de su excreción. La mayor parte de la reabsorción se produce en el túbulo proximal.<sup>(1)</sup> También en un día, un adulto de manera habitual filtra aproximadamente 4,300 mEq de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ); del total, el 85% se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal, del 10 al 15% en la porción ascendente gruesa del asa de Henle y una pequeña cantidad en el túbulo colector. Así, en condiciones normales, prácticamente todo el bicarbonato es reabsorbido y no se excreta en la orina.<sup>(2)</sup>

Los riñones regulan el equilibrio ácido-base por medio de reabsorción de bicarbonato y excreción de ácidos no volátiles. En los segmentos más distales de la nefrona se lleva a cabo la acidificación urinaria. Al existir daño tubular, puede haber limitación en la reabsorción de bicarbonato, por lo que ocurre acidosis metabólica.<sup>(3)</sup> Esta última se caracteriza por la disminución de bicarbonato en plasma ( $<22\text{-}24\text{mEq}$  en niños y  $<20\text{-}22$  en lactantes) y disminución de  $\text{PcO}_2$  en sangre ( $<40$  mmHg en los niños y  $<35$  en los lactantes).<sup>(3)</sup>

La acidosis metabólica con anión Gap elevado puede ser resultado de condiciones como la insuficiencia renal avanzada, intoxicaciones, cetoacidosis diabética, acidosis láctica y errores innatos del metabolismo. Mientras que cuando el anión Gap es normal pero hay acidosis metabólica e hipercloremia entonces corresponde acidosis tubular renal.<sup>(3)</sup>

Bioquímicamente, la acidosis tubular renal se caracteriza por acidosis metabólica persistente con anión gap normal, y se divide en dos grupos: la acidosis tubular proximal (ATP) o tipo II y la acidosis tubular distal (ATD) o tipo I. En la ATP puede ser vista como una entidad primaria no relacionada a otras anomalías tubulares, la cual se caracteriza por disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato que causa bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico;<sup>(4)</sup> o también que se presente como una disfunción tubular múltiple, lo cual se denomina síndrome de Fanconi.<sup>(2)</sup>

La acidosis tubular proximal aislada es un defecto raro, por lo que se considera que su presencia es parte del síndrome de Fanconi.<sup>(6)</sup> La frecuencia del síndrome de Fanconi total o parcial es muy probable que este subestimada debido a la falta de estudios apropiados así como las variaciones en las definiciones de disfunción tubular.<sup>(5)</sup>

En el síndrome de Fanconi se produce un defecto múltiple del transporte tubular renal, afectando los siguientes mecanismos de transporte:<sup>(7)</sup>

- Captación proximal defectuosa
- Captación proximal defectuosa y aumento de la excreción o pérdida de moléculas a nivel proximal y distal.
- Alteración en la producción de energía
- Alteración de la actividad H<sup>+</sup> ATPasa
- Alteración del reciclaje de proteínas de transporte de membrana
- Apoptosis

Todo lo anterior, se traduce en deterioro de reabsorción de bicarbonato, fosfato, aminoácidos, glucosa y ácido úrico, así como las pérdidas concomitantes de sodio y potasio.<sup>(8)</sup> Por lo anterior, desde el punto de vista clínico, los pacientes pueden tener las siguientes anormalidades:<sup>(9)</sup>

- Acidosis metabólica con anión gap normal e hipercloremia
- Proteinuria
- Glucosuria
- Uricosuria
- Hipercalciuria
- Hiperfosfaturia
- Hipofosfatemia
- Hipokalemia
- Aminociduria

Las características clínicas principales son determinadas por la pérdida de fosfatos, acidosis metabólica, condicionando el cuadro típico de retraso en el crecimiento y raquitismo;<sup>(4)</sup> otros síntomas son vómito, muchas veces asociado a reflujo gastroesofágico, anorexia, constipación, poliuria, polidipsia, propensión a la deshidratación con cuadros gastrointestinales interrecurrentes. Los lactantes tienen retraso en el desarrollo y en la dentición.<sup>(2)</sup> Así mismo, pueden presentar episodios recurrentes de fiebre por deshidratación, particularmente en lactantes.<sup>(10)</sup>

### *Glucosuria*

Es una manifestación común y es secundaria a la alteración de la reabsorción de la glucosa, lo que reduce el umbral renal para la glucosa. Por lo general, el nivel de glucosa en suero es normal, los pacientes pueden perder 0.5 a 20 g / día de la glucosa en sus orinas.<sup>(10)</sup>

### *Hipofosfatemia*

La mayoría de los pacientes tienen una reabsorción tubular de fosfato baja (TSP > 80-85% en sujetos normales con niveles normales de fosfato) y fosforo bajo en suero (valores normales: 2.3 a 4.3 mg/dL). El raquitismo y la osteomalacia se deben al aumento de la pérdida urinaria de fosfato.<sup>(10)</sup>

### *Acidosis metabólica*

El defecto de reabsorción de bicarbonato en los túbulos proximales da como resultado acidosis metabólica hiperclorémica y es una característica común de síndrome de Fanconi. El anión gap es normal de 8-12.<sup>(1)</sup> El diagnóstico precoz y la corrección de la acidosis y aportes de electrolitos como terapia de apoyo pueden contribuir para mejorar el crecimiento y la estatura final.<sup>(9)</sup>

### *Pérdidas de sodio y potasio*

Del 60% al 80% de la carga filtrada de sodio (Na<sup>+</sup>) se reabsorbe en los túbulos proximales en condiciones normales. La reabsorción renal de Na<sup>+</sup> en los túbulos proximales se reduce en pacientes con síndrome de Fanconi. Esto puede causar hipotensión y deshidratación; algunos pacientes desarrollan hiponatremia. La hipopotasemia es secundaria a un aumento de la entrega de sodio a los segmentos distales y la activación del sistema renina-angiotensina por hipovolemia.<sup>(10)</sup>

### *Hiper calciuria*

Es común encontrarla en síndrome de Fanconi. Los niveles séricos de 1,25-dihidroxitamina D3 en estos pacientes a menudo son ligeramente elevados, que aumenta la reabsorción intestinal de calcio y provoca hiper calciuria.<sup>(10)</sup> Los valores normales son  $2.15 \pm 1.31$  mg/kg/día; se considera hiper calciuria cuando supera 4mg/kg/día.<sup>(7)</sup>

### *Proteinuria*

Los túbulos proximales reabsorben la mayoría de las proteínas filtradas por el glomérulo. En el síndrome de Fanconi, la proteinuria es por alteración de la reabsorción.<sup>(10)</sup> Los valores normales son < 4mg/m<sup>2</sup>/h o índice proteína/creatinina normal hasta 0.3 (en lactantes 0.5).<sup>(7)</sup>

### *Hiperuricosuria (uricosuria)*

El ácido úrico se filtra libremente desde el glomérulo. La hiperuricosuria está a menudo presente en síndrome de Fanconi, llevando a hipouricemia secundaria ( $<2$  mg/dL).<sup>(10)</sup> Índice ácido úrico/Cr normal hasta 0.4-0.8mg/mg.<sup>(7)</sup>

### **Diagnóstico de síndrome de Faconi**

En cuanto a su diagnóstico, se requiere la demostración de excreción de bicarbonato urinario. Esto es evidente cuando el pH urinario es mayor a 6.5, cuando el bicarbonato plasmático es normal o ligeramente reducida menor a 15, sin embargo tiene una capacidad intacta para bajar la orina pH  $<5,5$  cuando el bicarbonato en plasma es menor que el umbral para la reabsorción renal de bicarbonato.<sup>(11)</sup> La disminución del bicarbonato debe condicionar acidosis metabólica pero manteniendo el anión Gap normal.

Se dice que se necesita una excreción de bicarbonato  $\geq 15\%$  para establecer el diagnóstico de acidosis tubular renal proximal. Puede haber también glucosuria con glucosa sérica normal, aminoaciduria, hiperfosfaturia e hiperuricosuria.<sup>(6)</sup>

### **Causas de síndrome de Fanconi**

Las causas del síndrome de Fanconi se dividen en tres categorías principales: hereditarios, adquirido y por sustancias exógenas. La causa hereditaria se produce como una de las manifestaciones de trastornos metabólicos congénitos o como trastornos esporádicos o familiares, tales como la cistinosis, citopatía mitocondrial, tirosinemia, intolerancia a la fructosa, galactosemia, enfermedad de Wilson, enfermedad de Dent y síndrome de Lowe.<sup>(5)</sup> La causa hereditaria más común es la cistinosis.<sup>(6)</sup>

El síndrome de Fanconi-Bickel, enfermedad rara autosómica recesiva, causado por el trastorno de mutaciones en el SLC2A2 el gen que codifica para el transportador de proteínas de glucosa 2 (GLUT2). Las principales manifestaciones incluyen hepatomegalia, intolerancia a la glucosa, post-prandial, hipoglucemia y la enfermedad renal que suele presentarse como acidosis tubular proximal asociado con la disfunción túbulo proximal (síndrome de Fanconi renal).<sup>(12)</sup>

Las causas adquiridas de síndromes de Fanconi con acidosis tubular renal proximal incluyen amiloidosis, mieloma múltiple, hemoglobinuria paroxística nocturna y el trasplante renal. Muchos fármacos se excretan a través del túbulo proximal y es el sitio más común de la toxicidad en el riñón;<sup>(5)</sup> los medicamentos antirretrovirales, ifosfamida, cadmio y plomo puede ser causa de este síndrome.<sup>(6)</sup> Con la excepción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica que causan acidosis

tubular renal proximal aislada, la acidosis tubular proximal inducida por fármacos se asocia a síndrome de Fanconi.<sup>(6)</sup> El síndrome de Fanconi representa el más severo grado de toxicidad del túbulo proximal inducida por medicamentos, por debajo de la necrosis celular y lesión renal aguda. Muchos más pacientes pueden desarrollar grados más leves de toxicidad, tales como proteinuria tubular aislada.<sup>(5)</sup>

Los fármacos que condicionan síndrome de Fanconi están descritos en la Tabla 1, los fármacos más frecuentes asociados a esta condición son los agentes anti-virales, los quimioterapéuticos y antibióticos aminoglucósidos.<sup>(5)</sup>

**Tabla 1. Medicamentos que se han asociado al síndrome de Fanconi.**

CLASE	DROGAS
Agentes Alquilantes	Ifosfamida
Aminoglucosidos	Gentamicina, Amikacina
Antiepilepticos	Valproato de sodio
Anti-protozoos	Suramin
Quelantes de Hierro	Acidofumárico
NtRTI	Adenofir, cidofovir
Compuestos de platino	Cisplatino/carboplatino
Antibióticos tetraciclina	Tetraciclina degradado
Salicilatos	Aspirina

Fuente: Hall A, Bass P, Unwin R. Drug-induced renal Fanconi syndrome. QJM. 2014;107(4):261–9.

Muchos fármacos son absorbidos por el túbulo proximal a través de una gama de transportadores expresados en las membranas de la superficie celular (tales como transportadores de cationes y aniones orgánicos y p-glicoproteína). Como resultado, las concentraciones de fármacos intracelulares pueden alcanzar altos niveles en el túbulo proximal, lo que probablemente explica por qué la toxicidad en este segmento nefrona es común.<sup>(5)</sup> Sin embargo, no todos los estos fármacos producen el síndrome, por lo que se han descrito los siguientes factores de riesgo:<sup>(5)</sup>

- Dosis del fármaco y duración del tratamiento
- Insuficiencia renal preexistente
- Masa renal reducida
- Edad avanzada o muy joven
- Interacciones medicamentosas

- Bajo peso corporal
- Depleción de volumen (diarrea, vómito)

### **Estudios sobre frecuencia de síndrome Fanconi asociado a fármacos**

La ifosfamida es un agente alquilante, que se utiliza en el tratamiento de varios tipos de cáncer tales como sarcomas óseos, sarcomas de tejidos blandos y cáncer testicular. La incidencia del síndrome de Fanconi en estos pacientes se ha informado entre 1.4% y 5%. La toxicidad de ifosfamida y su aparición tardía después de la suspensión ha sido bien reconocido en varios estudios.<sup>(6)</sup>

La acidosis tubular proximal inducida por oxaplatino ha sido reportada en forma aislada. El síndrome de Fanconi también se ha descrito con cisplatino, se ha sugerido que uno de los posibles mecanismos de nefrotoxicidad es por reducción en la expresión y función de los transportadores de glucosa dependientes de sodio.<sup>(6)</sup>

También ha sido reportado en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con terapia antirretroviral. En una revisión de la Food and Drug Administration (FDA) sobre el Sistema de Reportes de Eventos Adversos de síndrome de Fanconi asociado con el uso de tenofovir, se encontró que el inhibidor de la proteasa, ritonavir (74%), y el inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa, didanosina (43%), fueron utilizados más comúnmente en combinación con tenofovir, un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótidos, se sugirió que estas combinaciones de fármacos son un riesgo para el desarrollo del síndrome de Fanconi.<sup>(6)</sup>

Hay algunos informes de casos de síndrome de Fanconi inducida por aminoglucósidos, los cuales reducen la reabsorción de glucosa en el tejido renal mediante la reducción de mRNA, expresión de la proteína y la función del sodio dependiente de transportador de glucosa, que se encuentra en la membrana apical del túbulo proximal.<sup>(6)</sup>

Por otro lado, se conoce que la población de niños epilépticos que son tratados con valproato está en un alto riesgo de desarrollar alguna lesión tubular renal.<sup>(5)</sup> Aproximadamente la mitad de esta población podrían verse afectados, aunque las estimaciones podrían alcanzar el 78% y muchos de estos individuos son propensos a permanecer asintomáticos.<sup>(9)</sup>

La ATR proximal inducida por medicamentos asociados con síndrome de Fanconi suele reflejar nefrotoxicidad tubular proximal severa. En algunos casos, hay defectos en el transporte de bicarbonato y fosfato, tales que el grado de acidosis metabólica y la hipofosfatemia requiere la

interrupción del tratamiento. La interrupción de los fármacos ofensivos como los antirretrovirales por lo general conduce a la recuperación, pero el defecto puede ser persistente después de la interrupción con algunos agentes como la ifosfamida.<sup>(6)</sup>

### **Tratamiento del síndrome de Fanconi**

En los pacientes con síndrome de Fanconi, el objetivo principal del tratamiento es prevenir las complicaciones derivadas de la emaciación urinaria de solutos. Aumento de la pérdida aminoácidos a nivel renal y glucosa no conduce a consecuencias adversas; sin embargo, el agotamiento de fosfato provoca la desmineralización ósea, y suplementos de fosfato orales y una dieta alta en fosfato puede ayudar a compensar las pérdidas urinarias. La acidosis metabólica crónica probablemente también contribuye a la enfermedad ósea y se corrige fácilmente con bicarbonato de sodio oral.<sup>(5)</sup>

Los pacientes con ATR adquirida deben iniciar suplementos de bicarbonato. La base del tratamiento es la administración de alcalinizante para equilibrar la producción neta de ácido y evitar complicaciones relacionadas con la enfermedad. En los niños, en particular, el reemplazo de bicarbonato es esencial para la prevención del retraso del crecimiento debido a la acidosis.<sup>(3)</sup>

Suplementación con alcalinizante como sales de sodio y / o bicarbonato, citrato de potasio deben estar proporcionado para mantener bicarbonato en suero normal la concentración de bicarbonato es  $> 20$  mEq / L en los lactantes y  $> 22$  mEq / l en niños. La ingesta excesiva de bicarbonato de sodio expandirá volumen extracelular y disminuirá la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal aumentando, de este modo, la necesidad de alcalinizante.<sup>(3)</sup>

La cantidad de alcalinizante requerido típicamente disminuye con la edad: 5-8 mEq / kg / día en bebés, 3-4 mEq / kg / día en niños y 1-2 mEq / kg / día en los adultos.

### **Síndrome de Fanconi asociado a ácido valproico**

El tratamiento a largo plazo con ácido valproico se ha asociado al síndrome de Fanconi, la cual es una droga de uso común para tratar la epilepsia. Para este fármaco, al parecer, existe una creciente evidencia que puede causar lesión tubular renal en los niños, sin embargo, los mecanismos y las características detalladas de este efecto adverso siguen siendo desconocidas.<sup>(5)</sup> El mecanismo no está claro, pero se ha implicado un efecto directo de ácido valproico en las mitocondrias de los túbulos proximales.<sup>(6)</sup> Se considera que los pacientes con síndrome de Fanconi causado por ácido valproico tienen un resultado renal favorable.<sup>(9)</sup>

La frecuencia del síndrome en pacientes que reciben valproato no se conoce con precisión debido a que la mayoría de los reportes se derivan de publicaciones donde se describen casos clínicos aislados o series de casos de menos de 10 pacientes. En una revisión sistemática se realizó una recopilación de las publicaciones hasta el año 2014, se analizaron 25 casos clínicos. En este estudio se describen las características clínicas de 25 pacientes tratados con ácido valproico que presentaron síndrome de Fanconi; se informa que al parecer el tiempo de tratamiento puede estar relacionado con el síndrome ya que nueve casos (36%) tenían más de cinco años con el tratamiento, ocho (32%) entre uno y cinco años y el resto (28%) menos de un año de duración.<sup>(9)</sup>También se reportaron los niveles de valproato en sangre; en 11 pacientes se encontraban menor a 100 mg/ml, tres mayor a 100 mg/min, dos dentro de rangos normales y sólo uno en niveles bajos.

Así mismo se describe que siete pacientes (28%) coincidieron en tener al menos otro antiepiléptico asociado a valproato de sodio y nueve (36%) con más de dos antiepilépticos. También llama la atención que 14 pacientes (56%) se encontraban alimentados con sonda, diez presentaban retraso neurodesarrollo (40%) y 12 (48%) con discapacidad mental.<sup>(9)</sup>

Las manifestaciones principales fueron:

- Hipofosfatemia 85.7%
- Glucosuria 85.7%
- Proteinuria 78.5%
- Acidosis metabólica 57%
- Hiperaminociduria 57%

Por último, se reporta que 13 pacientes con tratamiento de menos de seis meses de duración tuvieron recuperación total y sólo tres de los que tuvieron tratamiento mayor a seis meses se recuperaron.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Fanconi es una disfunción generalizada de la túbulo renales proximales que conducen pérdida urinaria excesiva de glucosa, aminoácidos, fosfato, ácido úrico, bicarbonato y otros solutos. Estas pérdidas conducen a los problemas clínicos de la acidosis, deshidratación, desequilibrio electrolítico, el raquitismo, la osteomalacia y la falta de crecimiento.

Se conoce que entre las causas del síndrome de Fanconi están las ocasionadas por fármacos, entre ellos se encuentra el ácido valproico. Este medicamento es comúnmente utilizado para el tratamiento de los sujetos con epilepsia, sin embargo se ha documentado que entre los efectos secundarios de su uso prolongado se encuentra la aparición de síndrome de Fanconi.

Aunque el síndrome de Fanconi es una consecuencia rara pero grave a largo plazo en el tratamiento con ácido valproico, se ha propuesto que los niños tratados con esta droga se deben examinar de manera regular para detectar su posible desarrollo, ya que de acuerdo a lo descrito en la literatura, su detección oportuna y suspensión del medicamento podría revertir la presencia de este síndrome; sin embargo, hasta el momento la información publicada se circunscribe a reportes de casos clínicos, por lo tanto es importante conocer la frecuencia de niños en edad pediátrica con epilepsia y tratamiento con ácido valproico que pudieran estar afectados por este síndrome. Por lo anterior, surge la siguiente pregunta:

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la frecuencia del síndrome de Fanconi en niños con epilepsia que reciben tratamiento con ácido valproico?

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Describir la frecuencia del síndrome de Fanconi en niños con epilepsia que reciben tratamiento con ácido valproico, atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

### Objetivos específicos

- Describir las características de los pacientes con síndrome de Fanconi que reciben ácido valproico en cuanto a: edad, sexo, tiempo y dosis de tratamiento farmacológico para epilepsia y enfermedades concomitantes.

### HIPÓTESIS GENERAL

La frecuencia de síndrome de Fanconi en pacientes pediátricos con epilepsia que reciben ácido valproico es menor del 3%\*.

## JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, se sabe que el síndrome de Fanconi manejado de manera oportuna disminuye el riesgo de presentar complicaciones secundarias a esta patología, entre las causas están las ocasionadas por fármacos, entre ellos el ácido valproico. Este medicamento es utilizado para el tratamiento de los niños con epilepsia, sin embargo la frecuencia de este trastorno no ha sido estudiada. El único estudio hasta el momento publicado sobre la frecuencia de síndrome de Fanconi fue de un 3%.<sup>(6)</sup>

Es importante conocer la frecuencia con la que se presenta este padecimiento en los sujetos con epilepsia que reciben tratamiento con ácido valproico, ya que de acuerdo a lo reportado en la literatura, el retiro de este condiciona la desaparición del síndrome de Fanconi o el inicio del tratamiento de forma oportuna para este padecimiento disminuye el riesgo de complicaciones.

En general el síndrome de Fanconi es una entidad subclínica y su detección se hace de manera incidental cuando el paciente ya presenta claramente los síntomas de este trastorno. Los resultados de este estudio establecerán por primera vez la frecuencia del síndrome de Fanconi en niños con epilepsia que reciben tratamiento con ácido valproico; en virtud que este fármaco se utiliza muy frecuentemente en niños con epilepsia, de encontrarse que es una complicación común, entonces se podrá proponer su búsqueda intencionada para su prevención o detección temprana.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

**Lugar del estudio:** Servicio de Neurología y Nefrología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

**Diseño del estudio:** Observacional, Transversal, Descriptivo y Prospectivo.

**Universo de estudio:** Pacientes pediátricos menores de 16 años 11 meses con diagnóstico epilepsia que recibieron tratamiento con Ácido Valproico en control por el servicio de Neurología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Tiempo de estudio:** de enero del 2016 a marzo de 2016.

### **Criterios de selección**

#### Criterios de inclusión

1. Pacientes de 6 meses a 16 años 11 meses de edad
2. Pacientes con diagnóstico de epilepsia
3. Pacientes masculinos y femeninos
4. Recibieron tratamiento con Ácido Valproico mayor a 6 meses

#### Criterios de exclusión

- 1) Pacientes que no aceptaron la realización de dicho estudio
- 2) Tratamiento sin ácido valproico
- 3) Pacientes con enfermedades concomitantes renales que pudieran interferir con las variables de estudio.

#### Criterios de eliminación

- 4) Que no completaron las variables de estudio.
- 5) Pacientes con tratamiento menor a 6 meses de ácido valproico.

**Tamaño de muestra:** Se incluyó a todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de epilepsia, que recibían tratamiento con ácido valproico mayor a 6 meses, en el periodo de estudio. Se esperaba, al menos, reclutar a 50 pacientes.

**Tipo de muestreo:** No probabilístico, casos consecutivos.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **Variable Dependiente**

-Síndrome de Fanconi,

### **Variables Independientes**

- Niveles séricos de ácido valproico
- Duración de tratamiento con ácido valproico
- Uso de otros fármacos anti-epilépticos
- Acidosis metabólica
- Proteinuria
- Glucosuria
- Hipofosfatemia
- Hiperfosfaturia
- Tiempo de evolución
- Enfermedades concomitantes.

## DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### DEPENDIENTE

Nombre	Definición conceptual	Definición Operacional.	Escala de medición	Unidades/ Categorías
<b>Síndrome de Fanconi</b>	Disfunción generalizada del túbulo proximal, causando eliminación en orina glucosa, fosfatos, proteínas, aminoácidos Bicarbonato.	Presencia de glucosuria, Proteinuria, acidosis metabólica Hiperclorémica Hipofosfatemia, Hiperfosfaturia y calciuria	Cualitativa Dicotómica Nominal	<b>Presente</b> <b>Ausente</b>

### INDEPENDIENTES

<b>Edad</b>	Abarcara desde 0 - 16 años, siendo este el rubro de edad de pacientes atendidos en esta unidad Hospitalaria	Edad en años/meses reportada al inicio de tratamiento	Cuantitativa Numérica continúa	Meses Años
<b>Sexo</b>	Género de un individuo ante la sociedad	Se determinó de acuerdo a exploración física	Cualitativa Dicotómico Normal	Hombre Mujer
<b>Ácido Valproico</b>	Ácido graso con capacidades anticonvulsivas, actúa en diversos canales del sistema nervioso central.	Se determinó los pacientes que reciban tratamiento con Acido Valproico	Nominal Dicotómica	Si No
<b>Duración del tratamiento</b>	Tiempo transcurrido a partir del inicio del tratamiento.	Se registró el tiempo inicio tratamiento hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa Discreta	Meses

<b>Tipo de Epilepsia</b>	Epilepsia es una alteración del cerebro, por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas, las cuales pueden presentarse generalizadas ó focales.	Se determinó: Epilepsia de origen genético(idiopáticas), Epilepsia de causa estructural/metabólica Epilepsia de causa desconocida Síndromes electroclínicos Constelaciones epilépticas Encefalopatías epilépticas Epilepsia refractaria	Nómina Dicotómica	Tipo de Epilepsia
<b>Tratamiento Epilepsia</b>	En el tratamiento antiepiléptico crónico, se selecciona el fármaco antiepiléptico más adecuado según el tipo de epilepsia y las características del paciente	Se determinó si el tratamiento es a base de monoterapia con ácido valproico o Politerapia con mas antiepilépticos	Nómina Dicotómica	Monoterapia Politerapia
<b>Comorbilidades</b>	Se define como la presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales.	Se determinaron las comorbilidades asociadas como lo son: Alimentación enteral Parálisis Cerebral Infantil Inmovilización Desnutrición	Cualitativa Dicotómica Nómina	Ausente Presente

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Este estudio se llevó a cabo posterior a la aprobación de enmienda, por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. No. Registro R-2016-3603-2
2. Se identificó a los pacientes con diagnóstico de epilepsia que recibían tratamiento con ácido valproico vistos en la consulta de Neurología de este hospital.
3. Previo consentimiento informado firmado por los padres se solicitó examen general de orina, gasometría venosa, electrolitos séricos y química sanguínea para la detección de síndrome de Fanconi.
5. Los pacientes en los que se detectaron alteraciones en la función renal, se canalizaron al servicio de Nefrología para su evaluación integral y, en su caso, otorgar tratamiento.
6. La información obtenida se registró en una hoja de recolección de datos y posteriormente se estructuró la base de datos.
7. Con los datos obtenidos se procedió a elaborar el informe final de los resultados.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva: fue de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. Las cuantitativas, de acuerdo con el tipo de distribución; en caso de tener distribución normal, se calculó promedio, desviación estándar, en caso contrario, mediana y valores mínimo y máximo.

## ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo al Reglamento de La Ley General de Salud en Materia de Investigación, el estudio correspondió a una investigación con riesgo mínimo, ya que se llevó a cabo una revisión clínica y de laboratorios durante la atención médica de la consulta en los pacientes que son atendidos en el servicio de Neurología. Por lo anterior, para los potenciales participantes se solicitó a los padres carta de consentimiento informado, y a los mayores de 8 años, carta de asentimiento. Todos los datos obtenidos fueron mantenidos en la confidencialidad.

Antes del inicio del estudio, se solicitó autorización al Comité Local de Investigación en Salud.

## FACTIBILIDAD

### Recursos Humanos:

Alumno: Médico residente de la especialidad de Nefrología Pediátrica. Sandra Morales Lira

Tutores:

- Dra. Ma. Alejandra Aguilar Kitsu.
- Dr. Miguel Ángel VillasísKeever

Pacientes.

### Recursos Materiales:

Hojas de papel

Pluma

Computadora personal

### Recursos financieros:

Los generados, serán aportados por los investigadores.

## RESULTADOS

En el presente estudio se analizó un total de 35 pacientes con epilepsia, de la consulta externa de Neurología del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, de estos el 48.6% fueron hombres (n=17), 51.4% (n=18) mujeres.

Las características generales de los sujetos estudiados, tratamiento y los parámetros bioquímicos, se muestran en el cuadro 1,2 y 3 en forma respectiva.

Cuadro 1: Características generales de los 35 sujetos estudiados

<b>Característica</b>	<b>n (%)</b>	*
<b>Edad (meses)</b>	104.5 (11 – 199)*	Me dia
<b>Género</b>		(mí nim
Masculino	17 (48.6)	
Femenino	18 (51.4)	
<b>Comorbilidades</b>		o –
Desnutrición	12 (75.0)	máx
Parálisis cerebral infantil	2 (12.5)	imo
Síndrome de Moebius	1 (2.8)	)
Enfermedad de von Willebrand	1 (2.8)	
<b>Etiología de epilepsia</b>		Tod
Idiopática	80 (28)	os
Epilepsia estructural	14.3 (5)	
Genética	5.7 (2)	tuvi
<b>Duración del tratamiento con ácido Valproico (meses)</b>	41.5 (6 – 96)*	ero
<b>Tratamiento</b>		n
Mono terapia	12 (34.3)	trat
Poli terapia	23 (65.7)	ami

ento con ácido valproico pero ninguno se detecto con síndrome de Fanconi, a continuación se describen una o más características del total de pacientes estudiados:

El 45.7% (n=16) tuvo una o mas comorbilidades asociadas: 56.3% (n=9) desnutrición, 12.5% (n=2) parálisis cerebral infantil, 18.9% (n=3), 12.5% (n=2) presentó el síndrome de Moebius, enfermedad de von Willebrand.

La etiología de la epilepsia en los pacientes incluidos fue: 80.0% (n=28) idiopática, 14.3% (n=5) epilepsia estructural/metabólica y 5.7% (n=2) genética. En cuanto al tipo de epilepsia el 34.2% (n=12) tuvo epilepsia focal, 20% (n=7) epilepsia generalizada, 14.2% (n=5), síndrome de

Lennox Gastaut, 5.7% (n=2) epilepsia mioclónica juvenil, 2.8% (n=1), síndrome de Angelman, 2.8% (n=1) síndrome de Dravet, 2.8% (n=1) síndrome de Rett, 2.8% (n=1).

**Cuadro 2. Combinaciones de terapia en el tratamiento de epilepsia aunado al ácido valproico.**

El 34.3% (n=12) de los sujetos tuvo mono terapia y el 65.7% (n=23) poli terapia; de los cuales

Tratamiento	n (%)	
Levetiracetam	5 (21.7)	34.8%
Levetiracetam, Topiramato	3 (12.9)	(n=8)
Carbamazepina, Risperidona,	1 (4.3)	
Fenitoina	1 (4.3)	tuvi
Fenitoina, Clonazepam	1 (4.3)	ero
Fenobarbital, Oxcarbazepina, Clonazepam, Levetiracetam	1 (4.3)	n
Lamotigina, Levetiracetam	1 (4.3)	dos
Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina	1 (4.3)	fár
Lamotrigina, Levetiracetam, Clonazepam	1 (4.3)	ma
Lamotrigina, Topiramato	1 (4.3)	cos
Levetiracetam, Clonazepam	1 (4.3)	anti
Levetiracetam, Lacosamida, Clonazepam	1 (4.3)	epil
Levetiracetam, Oxcarbazepina	1 (4.3)	épti
Oxcarbamazepina	1 (4.3)	cos
Oxcarbamazepina, Levetiracetam Clonazepam	1 (4.3)	
Topiramato	1 (4.3)	
Topiramato, Risperidona	1 (4.3)	

, 43.4% (n=10) tres fármacos, 17.4% (n=4) cuatro y 4.4% (n=1) con cinco fármacos. Los medicamentos más frecuentes usados en los pacientes que tuvieron poli terapia fueron: levetiracetam 60.8% (n=14), topiramato 26.0 % (n=6), oxcarbamazepina 26.0 % (n=6), clonazepam 21.7 % (n= 5), lamotrigina 17.3 % (n=4), fenitoina 8.6% (n=2), 8.6% (n=2) risperidona y 4.3% (n=1) lacosamida. (Cuadro 2)

Los niveles de ácido valproico en suero encontrados en los pacientes estudiados tuvieron de una media de 93.19 µg/ml (mínima: 47.00 µg/ml máxima: 163.00 µg/ml). Mientras que la media de la dosis de ácido valproico fue de 32.9 mg/kg/día (mínima: 11.0 mg/kg/día máxima: 60.0 mg/kg/día).

**Cuadro 3. Parámetros bioquímicos de los 35 sujetos estudiados**

Laboratorios	Media (mínimo – máximo)	
pH urinario	6.18 (5.00 – 8.00)*	
pH sérico	7.38 (7.26 – 7.49)*	
HCO <sub>3</sub>	23.66 (20.30 – 34.00)*	
Cloro sérico	103.0 (98.7 – 109.0)*	22
Tasa de reabsorción de fósforo (%)	94.9 (87.00 – 99.00)*	

En el cuadro 3 se presentan algunos de los datos de laboratorio que se estudiaron para la detección de síndrome de Fanconi.

No hubo pacientes en los que se identificó glucosuria ó proteinuria en el examen general de orina, en la gasometría venosa el promedio de pH de 7.38 (7.26 – 7.49) y de bicarbonato 23.66 (20.30 – 34.00). Solo hubo un paciente con acidosis metabólica sin embargo de anión Gap elevado, descartando origen tubular. Hipercloremia únicamente tuvieron 3 pacientes (8.6%) quienes no presentaron alguna otra alteración. El promedio de la TRF fue de 94.9% (87.00 – 99.00), lo cual estuvo dentro de los parámetros normales.

## Discusión

El síndrome de Fanconi es una disfunción generalizada de la túbulo renales proximales que conducen pérdida urinaria excesiva de glucosa, aminoácidos, fosfato, ácido úrico, bicarbonato y otros solutos, lo cual conduce a la presencia de problemas clínicos como lo es la acidosis, deshidratación, desequilibrio electrolítico, el raquitismo, la osteomalacia y la falta de crecimiento. El ácido Valproico es uno de los medicamentos más comúnmente utilizados para tratar la epilepsia el cual se ha relacionado con el desarrollo de síndrome de Fanconi.

Este estudio tuvo como objetivo describir la frecuencia del síndrome de Fanconi en niños con epilepsia que reciben tratamiento con ácido valproico, atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI. Se incluyeron 35 niños con epilepsia que llevaban en promedio 3.4 años con el tratamiento con ácido valproico, sin embargo no se encontró a alguno que desarrollara el síndrome. Así mismo dentro de los medicamentos que ocasionan síndrome de Fanconi se encuentra tratamiento con Topiramato, a pesar de tener ambos tratamientos no se desarrollo dicho síndrome en nuestros pacientes.

En un artículo de revisión publicado en 2014 cuyo objetivo fue describir los efectos del ácido valproico en la función renal de niños con epilepsia, refiere que las características de los pacientes con epilepsia que desarrollaron síndrome de Fanconi son: edad promedio de 9 años, la enfermedad se manifestó en una proporción 1:1 entre hombres y mujeres, tuvieron 4.3 años de duración con el tratamiento con ácido valproico y a pesar que la media de valproato en suero fue de 84.93 µg/ml; estas características son similares a los pacientes incluidos en el presente trabajo, las cuales son: edad promedio de 12 años, proporción 1:1 entre hombres y mujeres, duración de tratamiento con ácido valproico en promedio 3.4 años y niveles séricos de Valproato de 93 µg/ml, no se detectaron casos en el presente estudio. (Artículo de revisión *Pediatr Nephrol* (2014) 29:1131–1138)

Los resultados del referido trabajo de revisión son contrarios a lo reportado en un estudio publicado por Stephen et al, en el que no encontraron la presencia de síndrome de Fanconi en 106 niños pediátricos con epilepsia que recibían terapia con ácido valproico incluidos en un estudio de seguimiento. En promedio estos pacientes llevaban 4 años 5 meses en tratamiento con el fármaco a una dosis promedio de 31.7 mg/kg/día (5 – 83 mg/kg/día), datos similar, en cuanto a dosis media del fármaco encontrado en el presente trabajo (32.9 mg/kg/día) y menor en cuanto al tiempo de duración del tratamiento con el medicamento (3 años 5 meses). En nuestro estudio tampoco se encontró algún caso con síndrome de Fanconi y dado que el

número de pacientes que incluimos (n=35), se considera que de existir asociación de síndrome de Fanconi y ácido Valproico, la frecuencia sería menor al 3%.

Los autores del trabajo ya mencionado sugieren que sus hallazgos reflejan que el riesgo para el desarrollo de la enfermedad es menor al 3%. (Sx fanconi-Acid valproico 1996).

Por otro lado se describe que es dos veces más probable que el síndrome de Fanconi ocurra en los sujetos tratados con más de un fármaco antiepiléptico, en este grupo de pacientes a pesar de que el 65.7% tuvo poli terapia eso no ocurrió, esto pudiera deberse al tiempo del tratamiento, combinación de los medicamentos, genética, entre otros, además se conoce que en promedio los pacientes que desarrollan síndrome de Fanconi tienen los niveles de valproato sérico dentro de los rangos de referencia, característica que cumplió el 68.6% de los pacientes incluidos en este trabajo. (Artículo de revisión *Pediatr Nephrol* (2014) 29:1131–1138)

Dado lo potencialmente dañino que el ácido valproico pudiera ser en el funcionamiento renal, la inespecificidad de los síntomas del síndrome de Fanconi y las consecuencias que pudiera tener una vez establecido, se ha sugerido monitorizar al paciente que recibe tratamiento con este fármaco a través de realizar estudios bioquímicos al menos cada seis a nueve meses que incluya: electrolitos, urea, creatinina, calcio, fósforo y glucosa así como un análisis de orina. Se sugiere, según los reportes de casos, iniciar esta detección precoz una vez transcurrido seis a diez meses de tratamiento. Parece evidente que los electrolitos en sangre y orina, glucosa, niveles de proteína se mantendrán en rango normal hasta que exista un daño tubular significativo lo cual incluso podría ser redundante para realizar toma seriada para la determinación de este, sin embargo se ha sugerido realizar una toma al menos cada 6 -10 meses. Dado nuestros resultados se piensa que el escrutinio no debe realizarse.

Para mejorar los estudios de investigación; a fin de profundizar en la causalidad de la relación ácido valproico – síndrome de Fanconi, se debe realizar el seguimiento (estudio de cohorte) de pacientes incluidos con epilepsia (realizando el monitoreo pertinente) para poder así determinar si el ácido valproico es como tal un factor predisponente para la aparición del síndrome.

## CONCLUSION

- 1- El síndrome de Fanconi asociado al tratamiento con ácido valproico en niños con epilepsia es una complicación rara.
- 2- De acuerdo a los resultados de este estudio la frecuencia para desarrollar síndrome de Fanconi fue 0%.

## RECOMENDACIÓN

Se recomienda realizar examen general de orina, gasometría venosa, creatinina, urea, fosforo, en los pacientes que reciban tratamiento con acido valproico por un tiempo mayor a 6 meses que presenten sintomatología sugerente de síndrome de Fanconi como lo es episodios de deshidratación recurrentes, polidipsia, poliuria, dolor óseo, desnutrición.

# **ANEXOS**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Coordinación de Investigación de Salud**  
**Comisión Nacional de Investigación Científica**  
**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI PEDIATRIA**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del Estudio: "FRECUENCIA DE SINDROME DE FANCONI EN PACIENTES PEDIATRICOS CON EPILEPSIA QUE RECIBEN ACIDO VALPROICO"

**Propósito del estudio:** el propósito de este estudio es conocer, la frecuencia de aparición del Síndrome de Fanconi, en pacientes con diagnóstico de epilepsia que reciben tratamiento con ácido valproico, para iniciar manejo y seguimiento por parte del servicio de Nefrología, ya que se han realizado estudios demostrando la presencia de este.

Es de nuestro conocimiento que nuestro hijo (a) cumple con los requisitos para ser incluido en el estudio, al cual nos han invitado a participar.

**Procedimientos:** Se nos ha informado, que al aceptar que nuestro hijo (a) participe en el estudio, se realizara toma de muestras de sangre así como muestra de orina, durante la cita programada a Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Posibles riesgos y molestias:** Se nos ha informado que puede causar molestia y dolor al realizar la toma de muestra de sangre, la cual es necesaria para realizar el estudio de dicho padecimiento.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en este estudio:** se nos ha informado, que de acuerdo a los resultados de dicho estudio, podrá identificarse la presencia de dicha patología, por lo que se enviará a la consulta de Nefrología Pediátrica para su seguimiento y manejo. Los resultados de los exámenes de laboratorio se darán a conocer a los padres y médicos tratantes.

**Participación o retiro de estudio:** estamos enterados que la participación a dicho estudio es completamente voluntaria, si decidimos no participar, nuestro hijo (a) y nuestra familia seguiremos recibiendo la atención médica brindada hasta la fecha, es decir, que de rechazar la participación, esta decisión no afectara en el servicio brindado por el IMSS.

Sabemos también que no recibiremos pago alguno por la participación en este estudio, y del mismo modo este no implica realizar gasto alguno.

**Privacidad y confidencialidad:** Se nos ha informado que todos los datos que se proporcionarán para la identificación de nuestro hijo (a) será guardada de manera confidencial para mantener la privacidad.

Únicamente el equipo de investigadores, que son parte del servicio de Neurología y Nefrología de este hospital, estarán enterados de la participación en este estudio.

Se nos ha asegurado que se podrá dar cierta información en caso de ser necesario para proteger nuestros derechos y bienestar (por ejemplo sufrir algún daño físico o si llegara a necesita cuidados de emergencia), o si lo requiere la Ley.

**Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio:** en caso de tener dudas o nos interesa hablar con alguien respecto al estudio de investigación, nos podremos comunica con la Dra. Alejandra Aguilar Kitsu y Dra. Sandra Morales Lira, quienes pueden ser localizadas en el Departamento de Nefrología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, que está ubicado en la calle Cuauhtemóc número 330, Colonia Doctores. Tel 01 (55) 56-27-6900 ext 22269 y 22270 de lunes a viernes de 7:30 a 16hrs

Declaración de Consentimiento Informado: hemos recibido información clara de lo que consiste este estudio, hemos leído el contenido de este formato de consentimiento. Hemos tenido la oportunidad de realizar preguntas, las cuales han sido contestadas de forma satisfactoria. Recibimos copia de este formato.

Al firmar esta carta estamos de acuerdo en que nuestro hijo participe en la investigación que aquí se describe.

Ciudad de México a: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2016.

\_\_\_\_\_ -

Nombre y firma del padre o tutor

\_\_\_\_\_

Nombre y firma madre

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita de este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_ -

Dra. Alejandra Aguilar Kitsu  
Jefa Servicio Nefrología Pediátrica

\_\_\_\_\_

Dra. Sandra Morales Lira  
Residente Nefrología Pediátrica

Firma de testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria

\_\_\_\_\_

Nombre, forma y parentesco (testigo 1)

\_\_\_\_\_

Nombre, firma y parentesco (testigo 2)

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Coordinación de Investigación de Salud**  
**Comisión Nacional de Investigación Científica**  
**UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA CMN SIGLO XXI PEDIATRIA**



**CARTA DE ASENTIMIENTO**

México, D.F a \_\_\_\_\_ - de \_\_\_\_\_ del 2016

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Nuestros nombres Dra. Alejandra Aguilar Kitsu y Dra. Sandra Morales Lira queremos informarte que tus padres han aceptado que participes en el estudio donde estamos determinando si existe presencia de síndrome de Fanconi en pacientes que reciben ácido valproico para tratamiento de epilepsia.

Esto se estudiará cuando acudas a cita al servicio de Neurología del Hospital de Pediatría, realizando toma de estudios de sangre y orina, la cual será molesto al realizar la toma de muestra de sangre, esperando sea momentánea. Cualquier molestia o disgusto que te ocasiones es importante nos lo hagas saber.

Te invitamos a formar parte de este estudio y si no aceptas, no te ocasionará ningún problema ya que continuarás en seguimiento con tus consultas como hasta ahora. Si tienes dudas puedes realizar cualquier pregunta ya sea a tus padres o a nosotros.

Si aceptas participar, favor de anotar tu nombre: \_\_\_\_\_

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Edad:

Afiliación:

Sexo:

Peso:

Talla;

IMC:

Variable 1:

Variable 2:

Variable 3:

Variable 4:

Variable 5:

Variable 6:

Variable 7:

	2015							2016			
	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO 2016	FEBRERO 2016	MARZO 2016	
<b>Elaboración protocolo</b>	X	X	X	X							
<b>Registro de protocolo</b>				X	X						
<b>Registro de pacientes</b>					X	X	X				
<b>Recopilación de datos y elaboración base de datos</b>							X	X			
<b>Análisis de datos</b>								X	X		
<b>Impresión de tesis</b>										X	
<b>Presentación de tesis</b>										X	

## BIBLIOGRAFIA

1. Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N. *Pediatric Nephrology*. 6ta ed. Springer, editor. Berlín: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. p. 1039-1050.
2. García S. Acidosis tubular renal proximal. *Act Pediatr Mex*. 2013;27(5):268–78.
3. Gil H, Mejía N, Santos F. Renal Tubular Acidosis. *J Pediatr*. 2014;164(4):691–8.
4. Rodríguez L, Antón M. Patología tubular. En: *Nefrología Pediátrica. Manual Práctico*. Madrid: Editorial Panamericana; 2010. p. 155–200.
5. Hall A, Bass P. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM*. 2014;107(4):261–9.
6. Syed K, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transpl*. 2012;27(1):4273–87.
7. García V, Santos F, Rodríguez B. *Nefrología pediátrica*. 2da ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 2006. 46 p.
8. Hsu S, Tsai I-J, Tsau Y. Comparison of growth in primary Fanconi syndrome and proximal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol*. 2005;20(4):460–4.
9. Knorr M, Schaper J, Harjes M, Mayatepek E, Rosenbaum T. Fanconi syndrome caused by antiepileptic therapy with valproic Acid. *Epilepsia*. 2004;45(7):868–71.
10. Takashi I. Pediatric Fanconi Syndrome. En: *Pediatric Nephrology*. Berlín: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014. p. 1–40.
11. Muñoz R, Escobar L, Medeiros M. Acidosis tubular renal en niños: Conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(3):178–94.
12. Mihout F, Devuyst O, Bensman A, Brocheriou I. Acute metabolic acidosis in a GLUT2-deficient patient with Fanconi–Bickel syndrome: new pathophysiology insights. *Nephrol Dial Transpl*. 2014;29(4):113–6.