



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE
DOWN.”**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. JUNIOR RAFAEL GAHONA VILLEGAS

Director de Tesis

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE



México, Cd. Mx.

2017



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.

**“ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE
DOWN”**

Dr. José N. Reynes Manzur
Director de Enseñanza

Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

Dr. Samuel Zaltzman Girshevich
Profesor Titular del Curso de Nefrología Pediátrica

Dr. Silvestre García de la Puente
Tutor de Tesis

Gracias....

A Dios, la guía que nunca falla.

A mi Maestro Dr. Samuel Zaltzman, por no solo enseñarnos Nefrología, si no por tomarse el tiempo de formar mejores seres humanos.

Al Maestro Dr. Silvestre García, por compartir con nosotros su experiencia y conocimientos, por enseñarnos a pensar.

A mis maestras: Dra.Bohórquez, Dra. Osorio, Dra. Jiménez por la paciencia, apoyo y enseñanzas en estos 2 años

Mis padres, el apoyo incondicional durante la carrera y mi vida.

Mis Hermanos, quienes me vieron crecer y me ha dado aliento.

Jorge Bolívar Gahona mi hermano y compañero de la vida (+).

Alán, Anthony, Doménica, Matías, el pilar de mi accionar y por quienes el sacrificio valió la pena.

Mis cuñados Lisseth y Stalin, por su confianza y apoyo incondicional

A mis compañeros residentes, gracias por compartir conmigo los buenos y malos momentos en esta travesía.

TÍTULO:

ASOCIACIÓN ENTRE ACIDOSIS TUBULAR Y SÍNDROME DE DOWN

AUTOR: JUNIOR RAFAEL GAHONA VILLEGAS
DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TUTOR: SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
DEPARTAMENTO DE METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RESUMEN

Antecedentes. La Acidosis Tubular Renal (ATR), es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica, con brecha aniónica normal y función renal normal. En pacientes con síndrome de Down (SD) no se ha encontrado una asociación directa o genética que indique aumento en la frecuencia de ATR, solamente está reportada aumento en la frecuencia de alteraciones renales y urológicas que podrían ocasionar ATR secundaria. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) existen 40 pacientes (6%) con diagnóstico de ATR que están recibiendo tratamiento con soluciones alcalinizantes. Por lo tanto nos llama la atención la frecuencia tan alta de esta asociación, misma que no está referida en la literatura, por lo que se diseñó este estudio con el objeto de describir la frecuencia de ATR en pacientes con SD y secundariamente describir la frecuencia de anormalidades renales y urológicas.

Material y método. Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, descriptivo y transversal en menores de 18 años, atendidos en la clínica de SD del INP que tienen diagnóstico de ATR o que se encuentren en el expediente datos clínicos sugestivos del mismo o de alteraciones renales u urológicas. El estudio se llevará a cabo de julio de 2016 a julio de 2018. Las pruebas de laboratorio que se realizaron son en dos etapas; en primera instancia, previa suspensión del alcalinizante (3 a 7 días), se efectuó una muestra de sangre para gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina, creatinina y un examen general de orina. En los casos que no se encontraron acidosis metabólica y que no existían datos sugestivos de alteraciones renales o urológicas, se dio de alta por nuestro servicio y se continúa el seguimiento en la clínica de SD sin el tratamiento alcalinizante. En los casos que se encontraron acidosis metabólica con brecha aniónica normal o que los resultados fueron dudosos, se citaron para una segunda muestra que incluye: Sangre: Gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina y creatinina; colección urinaria de 2 horas para: pH, Na, K, Cl, HCO₃, Calcio, creatinina, citratos. De acuerdo a estos resultados se descartó ATR o se confirmó el diagnóstico de ATR así como el tipo de la misma. Solamente en los casos que existió duda diagnóstica, se programó la realización de prueba de acidificación o sobrecarga de bicarbonato. El muestreo fue por conveniencia, estimando que se tendrán 50 pacientes hasta el final del estudio.

Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva; las variables numéricas se resumieron con media y desviación estándar o mediana, mínimo y máximo de acuerdo al tipo de distribución. Las variables categóricas se resumieron con frecuencias y porcentajes al igual que la frecuencia de ATR y las alteraciones renales u urológicas.

Resultados[D1]: Se incluyeron 26 pacientes, menores de 18 años de edad con diagnóstico de S. de Down y que cumplieron criterios de selección; el 53,8% de sexo masculino. El 88.5% presentaron talla bajo percentil 3, y el 73% peso bajo P3. 15 pacientes (57.7%). presentaron sospecha de ATR de los cuáles se evaluaron a 11 pacientes en una segunda fase. El 54.5% (n=6) son mujeres; la mediana de edad en la segunda etapa fue de 3 ± 2 años, el 81,8% (n=9) y 91% (n=10) presentaron peso y talla bajo P3 respectivamente. En 5 pacientes se descartó ATR; 6 pacientes (0.8%) del total de pacientes con SD. registrados en el INP y que ingresaron al estudio, presenta ATR dudosa, por presentar datos gasométricos dudosos, y dos además con presencia de hipercalciuria. Hasta el momento no se ha confirmado en ningún paciente ATR.

ÍNDICE

Resumen.....	5
1. Pregunta de investigación.....	7
2. Antecedentes y marco teórico.....	7
3. Planteamiento del problema.....	15
4. Justificación.....	15
5. Objetivos.....	15
6. Diseño del estudio.....	16
7. Resultados.....	23
8. Discusión.....	42
9. Conclusiones.....	48
10. Bibliografía.....	49
11. Anexos.....	53

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la frecuencia de acidosis tubular renal en pacientes con síndrome de Down?

MARCO TEÓRICO

ACIDOSIS METABÓLICA

La acidosis metabólica se caracteriza por una disminución del pH sanguíneo y caída en las concentraciones plasmáticas del bicarbonato. En individuos con respuesta respiratoria intacta, la acidosis metabólica causa hiperventilación compensatoria que mitiga la caída del pH sanguíneo. En consecuencia, la homeostasis del pH sanguíneo se mantiene como resultado del cociente de concentración: Bicarbonato/ácido carbónico ($\text{HCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$), este sistema, es el amortiguador celular y sanguíneo por excelencia. El pH extracelular se debe mantener dentro de un margen muy estrecho de 7,38-7,42. La homeostasis del pH es crítica para el funcionamiento de las células y, en consecuencia, de nuestros órganos.¹ Un pH sanguíneo más ácido del normal puede ser el resultado de: una acumulación de ácidos (acidosis láctica, cetoacidosis, insuficiencia renal y acidosis tubular entre otras) o por pérdida de bicarbonato (tracto gastrointestinal o renal)¹. El catabolismo de los alimentos ingeridos y el de los metabolitos de nuestras propias células produce dos tipos de ácidos: volátiles (CO_2) que son eliminados por los pulmones y no volátiles (sulfúrico, fosfórico y amonio) que son eliminados por los riñones. La ingesta de las proteínas produce una carga ácida que se traduce en iones H^+ , de 1 mEq/kg/día en el adulto y 2 a 3 mEq/Kg/día en el niño. Estos ácidos circulantes se amortizan con las bases (principalmente bicarbonato), disminuyendo su cantidad, sin embargo, el riñón compensa este consumo, formando nuevo bicarbonato durante el proceso de eliminación de los ácidos con lo que se establece la homeostasis.

Diagnóstico. Se debe efectuar mediante gasometría, el pH es menor de 7.4 y el bicarbonato sérico está disminuido para la edad y altura sobre el nivel del mar, además, existe una disminución de la pCO_2 como compensación respiratoria para mitigar el descenso del pH sérico. El bicarbonato sérico es menor en el recién nacido y aumenta conforme aumenta la edad, por otra parte, la pCO_2 disminuye a medida que aumenta la altura sobre el nivel del mar por lo que el bicarbonato desciende de 1 a 1.5 mmol/L por cada kilómetro de altitud.² Al interpretar una gasometría en los niños debe tomarse en cuenta que con el llanto, el niño hiperventila con el consiguiente descenso de la pCO_2 , aumento del pH y poco o ningún cambio en el bicarbonato.

De acuerdo a algunos estudios efectuados en Ciudad de México (2240 m)³ San José de Costa Rica (1300 m)⁴ y Rochester, Minnessota (312 m),⁵ se considera que para efectuar el diagnóstico de acidosis metabólica, además de la caída del pH sanguíneo, el bicarbonato debe estar menor a:

< 2 años de edad: 18 mEq/L.

De 2 a 5 años de edad: 19 mEq/L.

>5 años: 20 mEq/L.

Se descarta la acidosis metabólica, cuando el bicarbonato plasmático es mayor a:

< 2 años de edad: 21.5mEq/L.

De 2 a 5 años de edad: 22mEq/L.

>5 años: 22.5mEq/L.

Cifras intermedias son indicaciones de repetir la gasometría y naturalmente, evaluar al paciente en el contexto de los datos clínicos.

Brecha aniónica (BA). Es un índice que representa la diferencia entre los cationes y aniones no medibles y que normalmente es entre 8 y 16 mEq/l.^{6,7} Cuando la brecha aniónica es normal, la acidosis metabólica se debe a pérdida o consumo de bicarbonato como en la diarrea y acidosis tubular (ATR), en cambio cuando es elevada, la acidosis se debe a acumulo de ácidos orgánicos como en la cetoacidosis diabética, intoxicaciones y errores del metabolismo. La BA se calcula por medio de la siguiente fórmula:

Sodio (Na) – (cloro (Cl) + HCO₃)

Dado que la albúmina es el principal anión no medible, su aumento o disminución cambia en el mismo sentido la brecha aniónica en 2.3 a 2.5 mEq/L por cada gramo que cambie la albúmina.⁶⁻⁸

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Definición

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica, es decir, con brecha aniónica normal, debida a disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base, con función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular. De acuerdo a esta definición, se excluyen las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, aunque algunas causas de ATR, con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal.⁹

Clasificación

La ATR se clasifica en 4 tipos, dependiendo del defecto involucrado, todos condicionan acidosis metabólica crónica.¹⁰⁻¹²

ATR distal (ATRd) o tipo I en la que existe una disminución de la secreción de hidrogeniones y por consiguiente disminución en la regeneración de bicarbonato. El defecto se localiza en la nefrona distal, principalmente en el túbulo colector.

ATR proximal (ATRp) o tipo II en la que existe una disminución de la reabsorción de bicarbonato. El defecto se localiza en el túbulo proximal, condicionando

bicarbonaturia. Puede ser un defecto único en la reabsorción de bicarbonato o ser parte de una disfunción proximal generalizada que se conoce con el nombre de síndrome de Fanconi y que incluye hiperfosfaturia e hipofosfatemia, glucosuria e hiperaminoaciduria.

ATR mixta (ATRm) o tipo III, en la que hay un defecto distal para la secreción de hidrogeniones pero se acompaña de disminución de la reabsorción proximal de bicarbonato.

ATR hiperkalémica (ATRh) en la que existe un defecto distal para la secreción de hidrogeniones acompañado de disminución de la secreción de potasio e hiperkalemia.

Otra forma de clasificarlas es en:

Primaria en la que el defecto se debe a causas genéticas en las que existen mutaciones en los mecanismo de transporte de iones hidrógeno o bicarbonato.^{13, 14} Secundaria, en las que existen diversas alteraciones renales ya sean congénitas o adquiridas que condicionan alteraciones en la secreción de hidrogeniones o en la reabsorción de bicarbonato (Anexo 1). Dentro de estas existen asociaciones con diversas enfermedades en los que el mecanismo fisiopatológico no está claramente establecido.

Presentación Clínica

El signo predominante es detención de peso y talla, otros datos clínicos son:^{9, 11,15} poliuria, polidipsia, vómito, en ocasiones asociados a reflujo gastroesofágico, apetencia por alimentos salados, anorexia, diarrea, en ocasiones asociado a alergia alimenticia, rinitis alérgica, asma, constipación, deshidratación, hipotonía muscular, retraso en la dentición y alteraciones del esmalte. Los niños con retraso en el diagnóstico pueden presentar raquitismo refractario y deformidades de los huesos debido a la acidosis persistente. Se puede presentar con otras manifestaciones dependiendo de la enfermedad sistémica subyacente y el tipo de acidosis, por ejemplo, manifestaciones hepáticas en la cistinosis y tirosinemia o infecciones urinarias de repetición en la nefropatía obstructiva. Las ATR de causas genéticas pueden asociarse con diversas alteraciones oculares o auditivas¹⁶⁻¹⁷. Una complicación de los niños con ATR es nefrocalcinosis y litiasis debido a hipercalciuria e hipocitraturia, principalmente en niños con ATRd.¹⁸

ATR incompleta (ATRi)

Se caracteriza por ausencia de acidosis metabólica en condiciones basales y con disminución en la secreción distal de ácidos. Los pacientes pueden desarrollar acidosis metabólica concomitante con alguna otra enfermedad y se manifiestan con detención de crecimiento, nefrocalcinosis o raquitismo,¹⁹⁻²⁰ dentro de las causas más frecuentes, se encuentran niños con alteraciones urológicas.²¹⁻²²

Diagnóstico

En una primera instancia es el Pediatra quien ante la sospecha realizará una evaluación primaria, con lo cual determinará la presencia de acidosis metabólica, hiperclorémica con anión gap normal; además de valorar la función renal, la misma que por lo general será normal; descartará causas que cursen con este tipo de acidosis metabólica extra renal. Con esta alta sospecha de tratarse de ATR se referirá paciente a Médico Nefrólogo pediátrico para corroborar dicha presunción diagnóstica, con lo cual se solicitan otros estudios con el objeto de confirmarla, averiguar el tipo de ATR, descartar anomalías renales o urológicas y en el contexto de los datos clínicos, investigar causas secundarias. Los siguientes estudios son:

Sangre o suero: Gasometría venosa, Na, K, Cl, albúmina, creatinina (2ª determinación), Calcio (Ca), fósforo (P).

Orina: Examen general de orina, Na, K, Cl, HCO₃, Ca, P, citratos. (La orina debe ser fresca, matutina, ya sea en una muestra aislada o en colección urinaria de 2 horas,²³ la que ha demostrado su utilidad para diagnóstico de ATRd.

Con estos datos se calcula la brecha aniónica urinaria y las fracciones excretadas de electrolitos (Anexo 2) y diagnosticamos el tipo de ATR (anexo 3).

Ultrasonido renal. Se emplea tanto para descartar anomalías renales o para descartar nefrocalcinosis.

Calciuria. Cuando se efectúa colección urinaria, la calciuria es menor a 4 mg/Kg/día en niños mayores de 1 año y cuando es en orina aislada, se utiliza la relación Ca/Cr cuyos valores normales son:²⁴

0 a 6 meses: < .8

7 a 11 meses: < .6

1 a 2 años: < .47

2 a 3 años: .21

3 a 5 años: < .3

6 a 17 años: <.2

Se encuentra elevada en casos de ATRd.

Citraturia: El valor normal es una relación citrato/Cr. > de 400 mg/g o en colección de 24 horas, > de 8 mg/Kg/día.²⁴ Se encuentra disminuida en pacientes con ATRd.

Brecha aniónica urinaria. Es una medición indirecta de la excreción de amonio, en casos de acidosis metabólica sin enfermedad renal, el catión amonio aumenta en la orina como compensación renal a la acidosis y el anión Cl está proporcionalmente aumentado, sin embargo en casos de ATRd no hay aumento del amonio y por consiguiente del Cl, dando una brecha aniónica positiva, es decir, la suma de Na y K es mayor que la de Cl.²⁵

Pruebas especiales:

Prueba de acidificación urinaria. Es útil si existe duda en el diagnóstico de ATRd, consiste en dar un estímulo para acidificación urinaria que puede ser cloruro de amonio, furosemide o furosemide más fludrocortisona. Con cualquiera de ellas se aumenta la excreción de ácidos, la que se evalúa midiendo el pH urinario, si es mayor de 5.3 se confirma ATRd.^{23, 26,27}

Prueba de carga con bicarbonato. Es útil si existe duda en el diagnóstico de ATRp, consiste en administrar bicarbonato de sodio para aumentar el bicarbonato sérico a cifras normales. En caso de ATRp, la fracción excretada de HCO₃ es mayor de 10%.^{11,23}

SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 o una parte del mismo (trisomía 21), contrario a las dos habituales de un cariotipo normal. Se caracteriza por la presencia de discapacidad intelectual de grado variable, así como rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.²⁸ Es la primera alteración cromosómica descrita en el ser humano, causada por la presencia de un cromosoma 21 adicional.²⁹

Etiología del Síndrome de Down

Este síndrome es una de las anomalías más frecuentes y constituye la principal causa congénita de discapacidad intelectual de todas las etiologías de origen conocido. Las células del cuerpo humano contienen 46 cromosomas repartidos en 23 pares (22 de ellos se denominan autosomas y el otro par sexo cromosomas, los cuales determinan si un individuo es hombre o mujer).

Las personas con síndrome de Down presentan 47 cromosomas en las células por la presencia de un cromosoma extra 21. Los genes son normales, solo están en número excesivo y no existe un sólo cromosoma cuyos genes no intervengan en el mantenimiento del desarrollo equilibrado del cerebro. “La ausencia de uno de ellos o la presencia de uno de más, siempre redundan en una alteración del desarrollo del cerebro y en la consiguiente aparición de la discapacidad mental” “Toda trisomía cursa con deficiencia mental, aunque el cromosoma sea de los más pequeños como es el caso del 21.”³⁰

Alrededor del 95% se deben a un error en la distribución cromosómica que sucede antes de la fertilización o durante la primera división celular del óvulo fertilizado que va a formar el embrión. Estos son los denominados casos de “trisomía regular”. Aproximadamente un 3 %, se deben a un error de distribución en la segunda o tercera división celular, es decir, en la etapa postcigótica, en donde el embrión se desarrollará con una mezcla de células normales y trisómicas, lo

cuales denomina como mosaicismo. Finalmente, el 2% restante se debe a una traslocación, es decir, la unión de un cromosoma 21 con cualquier otro cromosoma. Esta última forma de trisomía se debe sospechar cuando hay antecedentes familiares.

Cuadro Clínico

Los niños con SD se caracterizan por presentar hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa, así como rasgos muy característicos.³¹

Cabeza y cuello: Leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto.

Cara: Hipertelorismo, los ojos son “almendrados”, y si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada, llamadas manchas de Brushfield. Las hendiduras palpebrales siguen una dirección oblicua hacia arriba y presentan un pliegue que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicanto). La nariz es pequeña con la raíz nasal aplanada. La boca también es pequeña y la protrusión lingual característica. Las orejas son pequeñas con un helix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.

Manos y pies: Manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia), clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. Puede observarse un surco palmar único. En el pie existe una hendidura entre el primer y segundo orjeos con un aumento de la distancia entre los mismos (signo de la sandalia).

Genitales: el tamaño del pene es algo pequeño y el volumen testicular es menor que el de los niños de su edad, la criptorquidia es relativamente frecuente en estos individuos.

Piel y anexos: la piel es redundante en la región cervical sobre todo en el período fetal y neonatal. Puede observarse livedoreticularis (cutis marmorata) de predominio en extremidades inferiores. Con el tiempo la piel se vuelve seca e hiperqueratósica³¹.

La discapacidad intelectual es constante en mayor o menor grado.

Epidemiología

El SD es una alteración genética relativamente frecuente que se da aproximadamente en uno de cada 600 nacimientos vivos. La probabilidad de tener un bebé con SD aumenta considerablemente a medida que aumenta la edad de la madre. El riesgo de tener otro niño con SD es mayor, en especial si uno de los padres es portador de un cromosoma 21 translocado.

Diagnóstico

El diagnóstico del recién nacido o de alguien más grande se confirma mediante el análisis cromosómico de una muestra de sangre. El diagnóstico prenatal implica el análisis de células fetales que flotan en el líquido amniótico (obtenidas por amniocentesis) o de células tomadas de la placenta (muestra de la vellocidad coriónica). La prueba prenatal suele hacerse cuando hay un riesgo mayor de que el feto tenga SD.

SÍNDROME DE DOWN Y ALTERACIONES RENALES O DE VIAS URINARIAS

En un estudio de Cohorte efectuado entre 1992 and 2004, 3832 niños con SD y 3 411 833 sin SD que nacieron en el Estado de New York,³² la prevalencia de anomalías renales o de vías urinarias en SD fue 3.2%, comparado con 0.7% en la población (OR 4.5, IC 95% 3.8, 5.4). Las asociaciones más frecuentes encontradas fueron: Displasia quística, hidronefrosis, hidroureter, hipospadias, valvas uretrales posteriores, agenesia renal y síndrome de prunebelly. En un artículo de revisión efectuado por Mercer³³, se reportó además, hipoplasia renal, nefropatía obstructiva, microquistes glomerulares, reflujo vesicoureteral y diversas alteraciones de la micción.

En un estudio realizado en un Hospital de tercer nivel en 79 pacientes mayores de 1 año y menores de 24 años con SD,³⁴ se obtuvieron muestras de orina de 24 horas y una muestra de sangre. Se obtuvo la fracción excretada de sodio y potasio, reabsorción tubular de fosfato, la excreción urinaria de calcio, magnesio y ácido úrico, aclaramiento de creatinina y proteinuria. El ultrasonido se realizó para evaluar los riñones y el tracto urinario. Los datos de laboratorio fueron revisados para cualquier trastorno renal posible. Los hallazgos patológicos incluyen tres casos de trastornos miccionales y un caso de hipertensión en una niña de 7 años. Ocho pacientes (11,6%) tuvieron hiperuricemia sin gota. Dieciocho pacientes (24,2%) tuvieron hiperuricosuria. El análisis de orina reveló tres casos de proteinuria leve y dos pacientes con hematuria microscópica. Anomalías radiológicas menores se encontraron en cinco pacientes (7,3%). La enfermedad renal en pacientes con síndrome de Down no es tan rara como se pensaba anteriormente, aunque la mayoría de los hallazgos son de menor relevancia. De acuerdo con la variedad de patologías, y con el fin de detectar lesiones renales irreversibles desde muy temprano, parece bastante razonable llevar a cabo un control regular de la función renal en estos pacientes.

La expectativa de vida a largo plazo de las personas con síndrome de Down ha aumentado dramáticamente en los últimos 50 años. No hay estudios que aborden el espectro de lesiones glomerulares en estos pacientes. Unos autores³⁵, reportaron 17 pacientes con síndrome de Down que fueron sometidos a biopsia renal. La afectación renal incluía insuficiencia renal, proteinuria y hematuria. Diversas enfermedades glomerulares fueron reportadas en la biopsia, nefropatía por IgA y glomeruloesclerosis focal y segmentaria fueron las más comunes.

No se encuentra bibliografía que indique la asociación entre ATR y Síndrome de Down, sobre todo de causa hereditaria, podría asociarse con las alteraciones renales encontradas más frecuentemente en SD, como ya está descrita esta asociación de ATR y nefropatía obstructiva o en general nefritis intersticial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ATR es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica, con anión gap normal y función renal normal. En pacientes con síndrome de Down (SD) no se ha encontrado una asociación directa o genética que indique aumento en la prevalencia de ATR; lo que si se ha reportado es el aumento en la frecuencia de enfermedades renales o urológicas que podrían ocasionar ATR secundaria, sin embargo, en la clínica de síndrome de Down del INP, aproximadamente 6% de los pacientes tienen diagnóstico de ATR o cual nos parece muy elevado. Si esta asociación es real, sería la primera asociación reportada en la literatura.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente, en la Clínica de SD del Instituto Nacional de Pediatría, (INP) existen aproximadamente 700 pacientes y de ellos, 40 pacientes tienen diagnóstico de ATR y están recibiendo tratamiento con soluciones alcalinizantes, en muchos de ellos no se justificó adecuadamente el diagnóstico. Nos llama la atención la frecuencia tan alta de esta asociación que no está referida en la literatura, solamente la asociación con alteraciones renales y urológicas en un 3.2%, las que pueden ocasionar ATR secundaria.

Por lo tanto se diseñó este estudio con el objeto de describir la frecuencia de esta asociación y en el caso en que no se demuestre la ATR, suspender el tratamiento alcalinizante que sería innecesario y sujeto a complicaciones derivadas del tratamiento.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir la frecuencia de ATR en pacientes con SD.

Objetivos específicos

1. En los pacientes con SD diagnosticados con ATR, determinar si el diagnóstico es correcto y describir la frecuencia de esta asociación.

Objetivos secundarios

1. En los pacientes con SD diagnosticados con ATR y en aquéllos con datos clínicos y/o de imágenes sugestivos de alteraciones renales y urológicas, describir la frecuencia de anomalías renales y urológicas.

HIPÓTESIS

Al ser un estudio descriptivo, no requiere hipótesis.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, ambispectivo, descriptivo y transversal.

Población objetivo:

Pacientes con SD

Población elegible:

Pacientes atendidos en la clínica de SD del INP. El estudio se llevará a cabo de julio de 2016 a julio de 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Menores de 18 años.
- Cualquier sexo.
- Diagnóstico previo de ATR o sospecha de ATR. (Ver definiciones operacionales)
- Que acepten participar en el estudio y firmen la Carta de Consentimiento Informado.

Criterios de Exclusión

- No existen criterios de exclusión.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

La muestra es por conveniencia, se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección. Se estima tener una muestra de 50 pacientes.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

La Dra. KAF de la Clínica de SD reclutará los pacientes que cumplan con los criterios de selección descritos en la sección correspondiente, obtendrá el Consentimiento Informado, suspenderá el tratamiento alcalinizante por 3 a 7 días (A criterio de la Dra. KAF) y los referirá para su evaluación al Servicio de Nefrología por el Dr. SGP y JGV. Se evaluará el expediente y se seguirá el flujograma (anexo 4). En primera instancia se efectuará una muestra de sangre para gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina y creatinina y se hará un examen general de orina. En caso de que no se encuentre acidosis metabólica

con BA normal y que no existan datos sugestivos de alteraciones renales o urológicas, se continuará el seguimiento en la clínica de SD sin el tratamiento alcalinizante.

En caso de que se encuentre acidosis metabólica con brecha aniónica normal o que los resultados sean dudosos, se citará al paciente para una segunda muestra que incluye:

Sangre: Gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, albúmina, creatinina
 Colección urinaria de 2 horas²³ para: pH, Na, K, Cl, HCO₃, Calcio, creatinina, citratos.

De acuerdo a estos resultados se efectuará tanto el diagnóstico de ATR como el tipo de la misma. Si hubiera alguna duda diagnóstica de si hay ATRd, se efectuará prueba de acidificación y si hay duda para diagnóstico de ATRp se efectuará prueba de carga de bicarbonato.

En caso de que algún paciente tenga nefrocalcinosis y que no tenga acidosis metabólica con brecha aniónica normal, se efectuará prueba de acidificación con objeto de descartar ATRi.

Si se confirma el Dx. De ATR o si se encuentran alteraciones renales o de vías urinarias, los pacientes serán controlados tanto por el Servicio de Nefrología como en la Clínica de SD.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
DEMOGRÁFICAS			
Edad	Tiempo de vida medida en años	Numérica continua	Años cumplidos
Sexo	Características sexuales por los genitales externos	Dicotómica	0 = femenino 1 = masculino
Talla	Longitud del cuerpo medida en posición erecta o decúbito supino	Numérica continua	Metros con 2 decimales
Peso	Fuerza con la que los cuerpos son atraídos hacia el centro de la tierra	Numérica continua	Kg con 1 decimal
Percentil de peso para la talla	Relación del peso para la talla	Numérica continua	Percentiles

SANGRE O PLASMA			
pH	Potencial del H ⁺ que indica la concentración de hidrogeniones	Numérica continua	Unidades
HCO ₃	Anión derivado del ácido carbónico. Es el principal amortiguador del pH	Numérica continua	mmol/L
pCO ₂	Presión parcial del CO ₂ alveolar, arterial o venosa	Numérica continua	mm/Hg
Sodio	Catión presente en los líquidos corporales, es el principal catión del líquido extracelular	Numérica continua	mmol/L
Cloro	Anión presente en los líquidos corporales, es el principal anión del líquido extracelular	Numérica continua	mmol/L
Potasio	Catión presente en los líquidos corporales, es el principal catión del líquido intracelular	Numérica continua	mmol/L
Calcio	Elemento químico constituyente del hueso y catión de los líquidos corporales	Numérica continua	mg/dL
Fósforo	Elemento químico constituyente del hueso y anión de los líquidos corporales	Numérica continua	mg/dL
Creatinina	Sustancia derivada del metabolismo muscular. Se utiliza para evaluar la filtración glomerular	Numérica continua	mg/dL
Albumina	Proteína que se encuentra en gran proporción en el plasma. Es el principal anión no medible	Numérica continua	g/L

ORINA			
pH	Potencial del H ⁺ . Indica el grado de acidez de la orina.	Numérica continua	Unidades
HCO ₃	Anión	Numérica continua	mmol/L
Sodio	Catión	Numérica continua	mmol/L
Cloro	Anión	Numérica continua	mmol/L
Potasio	Catión	Numérica continua	mmol/L
Calcio	Catión	Numérica continua	mg/dL
Fósforo	Anión	Numérica continua	mg/dL
Creatinina	Sustancia derivada del metabolismo muscular. En orina se filtra, no se reabsorbe y casi no se secreta	Numérica continua	mg/dL
VARIABLES CALCULADAS			
Brecha aniónica plasmática	Índice que representa la diferencia entre los cationes y aniones no medibles en plasma	Numérica continua	mmol/L
Brecha aniónica urinaria	Índice que representa la diferencia entre los cationes y aniones no medibles en orina	Numérica continua	mmol/L
Fracción Excretada de Bicarbonato (FeHCO ₃)	Proporción del bicarbonato excretado con relación al bicarbonato filtrado. Generalmente se expresa en porcentaje.	Numérica continua	%
Porcentaje de reabsorción tubular de fósforo	Proporción del fósforo reabsorbido con relación al fósforo filtrado	Numérica continua	%

Relación urinaria Ca/creatinina	Índice utilizado para evaluar la excreción de calcio	Numérica continua	Número
Relación citrato/creatinina	Índice utilizado para evaluar la excreción de citratos	Numérica continua	mg/g
OTRAS VARIABLES			
Ultrasonido renal y de vías urinarias	Estudio en el cual se utilizan ondas sonoras para obtener imágenes de los riñones, los uréteres y la vejiga	Nominal	Nominal politómica
Nefrocalcinosis	Presencia de depósitos cálcicos en el intersticio renal observados con el ultrasonido	Dicotómica	0 = No 1 = Si
Otros estudios radiológicos	Técnica radiológica en la que se expone al receptor a una fuente de alta energía	Nominal politómica	Nominal politómica

DEFINICIONES OPERACIONALES.

DIAGNÓSTICO DE ATR. Sin que exista otra causa que favorezca la acidosis metabólica:

pH sanguíneo ≤ 7.37 , brecha aniónica ≤ 18 y bicarbonato menor a:

< 2 años de edad: 18 mEq/L.

De 2 a 5 años de edad: 19 mEq/L.

>5 años: 20 mEq/L.

SIN ATR. pH sanguíneo ≥ 7.4 , brecha aniónica indistinta y bicarbonato mayor a:

< 2 años de edad: 21.5mEq/L.

De 2 a 5 años de edad: 22mEq/L.

>5 años: 22.5mEq/L.

DIAGNÓSTICO DUDOSO DE ATR. Cifras intermedias que no confirmen ni descarten el diagnóstico de ATR,

SOSPECHA DE ALTERACIONES RENALES U UROLÓGICAS. Cualquiera de los siguientes datos:

1. Historia clínica de infecciones urinarias o trastornos en la micción (disuria, poliaquiuria, tenesmo vesical incontinencia urinaria o retención urinaria o cualquier alteración en los estudios de imágenes que se encuentren en el expediente (ultrasonido, urografía o cistouretrografía).

SOSPECHA DE ATR.

Alteraciones renales o urológicas que se encuentren en el expediente, peso para la talla inferior a percentil 2 en las curvas de SD, sin malformaciones gastrointestinales ni cardíacas con repercusión hemodinámica.

NOTA. No se les pedirá a todos los pacientes estudios de laboratorio o de imágenes, solamente se revisarán los datos clínicos, de laboratorio y de imágenes que se encuentren en el expediente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizará estadística descriptiva, las variables numéricas se resumirán con media y desviación estándar o mediana, mínimo y máximo de acuerdo al tipo de distribución. Las variables categóricas se resumirán con frecuencias y porcentajes al igual que la frecuencia de ATR, el tipo de ATR y las alteraciones renales u urológicas.

ASPECTOS ÉTICOS

El desarrollo del presente estudio se ajustará a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

Sera evaluado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Instituto Nacional de Pediatría y se realizará bajo los estándares de la Norma para Investigación en México, Ley General de Salud, artículos 96-103.

Se considera un estudio con riesgo inferior al mínimo, sin embargo si se efectúan pruebas confirmatorias de ATRp o ATRd cambia a riesgo mayor al mínimo. No se considera que suspender el tratamiento alcalinizante por menos de una semana, pudiera ocasionar algún riesgo para el paciente.

Los estudios de laboratorio y gabinete serán absorbidos por los padres o tutores ya que son parte de la evaluación que deben tener los pacientes.

Confidencialidad de los datos: La información de las historias clínicas incluidas en el estudio y de las pruebas realizadas, serán manejadas por los autores. Esta información se mantendrá confidencial y ninguna persona podrá acceder

externamente a los datos. Así mismo se dispondrá de copias de seguridad de la información periódicamente.

FACTIBILIDAD

Se tienen los pacientes en la clínica de SD, los estudios de laboratorio se realizan rutinariamente en el laboratorio del INP.

PRESUPUESTO

No se requiere presupuesto especial, los estudios de laboratorio y gabinete deben efectuarse en este tipo de pacientes para su correcta evaluación.

FINANCIAMIENTO

Los gastos de papelería serán absorbidos por los investigadores. Los costos de los estudios de laboratorio serán cubiertos por los padres o tutores de los pacientes ya que son estudios que se requieren para la correcta evaluación. El Instituto Nacional de pediatría proveerá las instalaciones y parte del tiempo de los investigadores.

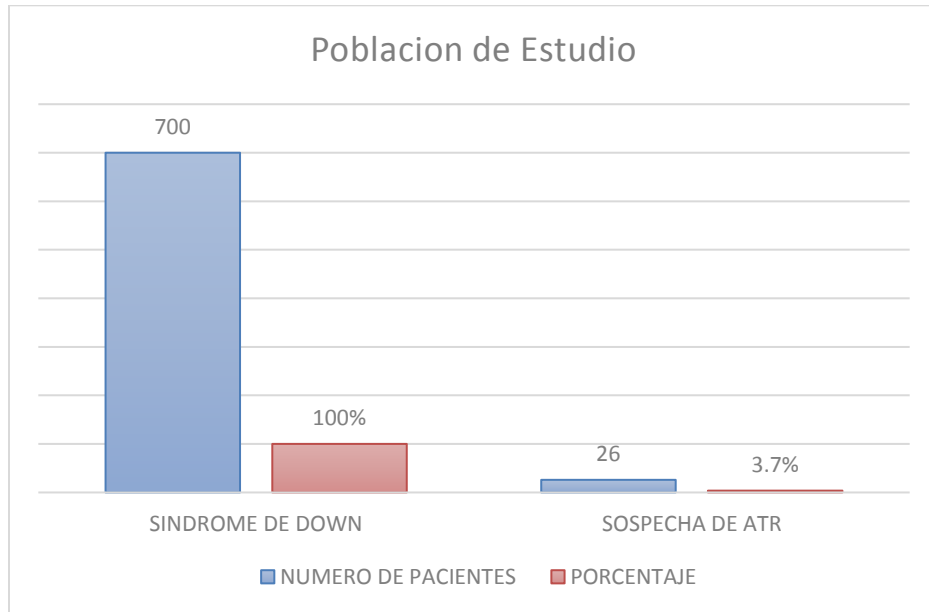
CRONOGRAMA

PERIODO DE TIEMPO	ACTIVIDAD A REALIZAR
Marzo a mayo de 2016	Investigación bibliográfica
Junio 2016	Sometimiento del protocolo de tesis
Julio 2016	Aprobación por los Comités de investigación Ética en Investigación y Bioseguridad
Agosto 2016	Aprobación por el Grupo Académico
Agosto 2016 a Julio 2018	Recolección de datos
Diciembre 2016	Descripción de resultados preliminares
Enero de 2017	Solicitud de incorporación al proyecto de otro tesista para concluir el proyecto
Enero 2017 a Febrero 2018	Recolección de datos e incorporación de los mismos a la base de datos
Agosto a octubre de 2018	Análisis de resultados y elaboración del documento final para publicación

RESULTADOS

Durante el periodo establecido de recolección de la muestra preliminar (Agosto de 2016 a Diciembre de 2016), se analizaron en total 26 pacientes (n=26).

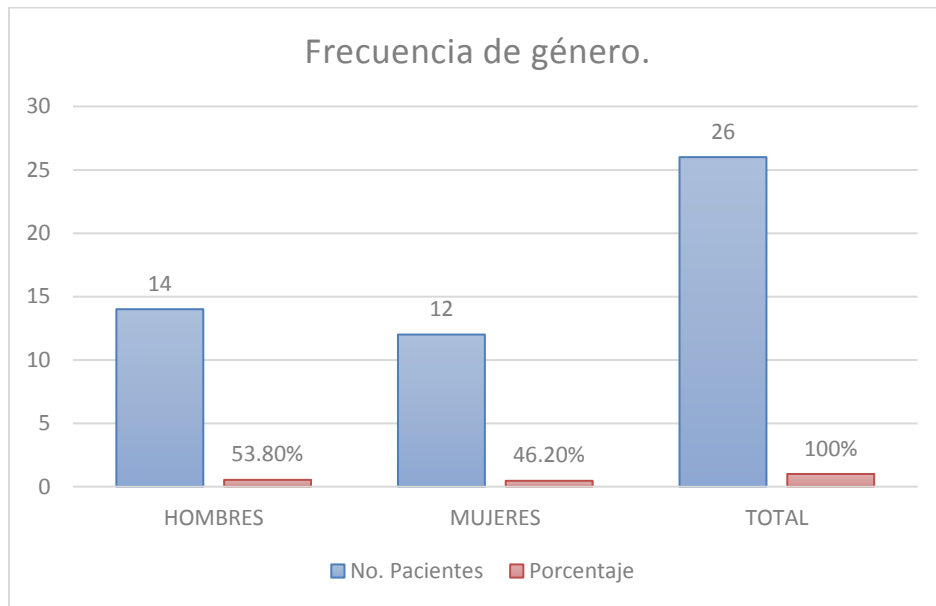
Gráfica No. 1. Población de Estudio.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

En el Instituto Nacional de Pediatría, existe en el registro actual de la Clínica de Sd. de Down un total de 700 pacientes con este diagnóstico, de los cuáles 26 paciente (n=26) cumplieron criterios de ingreso a nuestro estudio como sospecha de ATR, en el periodo Agosto a Diciembre de 2016.

Gráfica No. 2. Frecuencia de Género.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes (n=26) que se incluyen en el estudio; 53.8% (n=14) son de sexo masculino y el 46.2% (n= 12) pacientes son de sexo femenino.

Tabla No. 1. Variables demográficas.

Variables demográficas			
	Mínima	Máxima	Mediana
Edad/años	1	14.5	5.25
Talla/cm	66.7	138	96.3
Peso/Kg	6.9	32.5	14.46

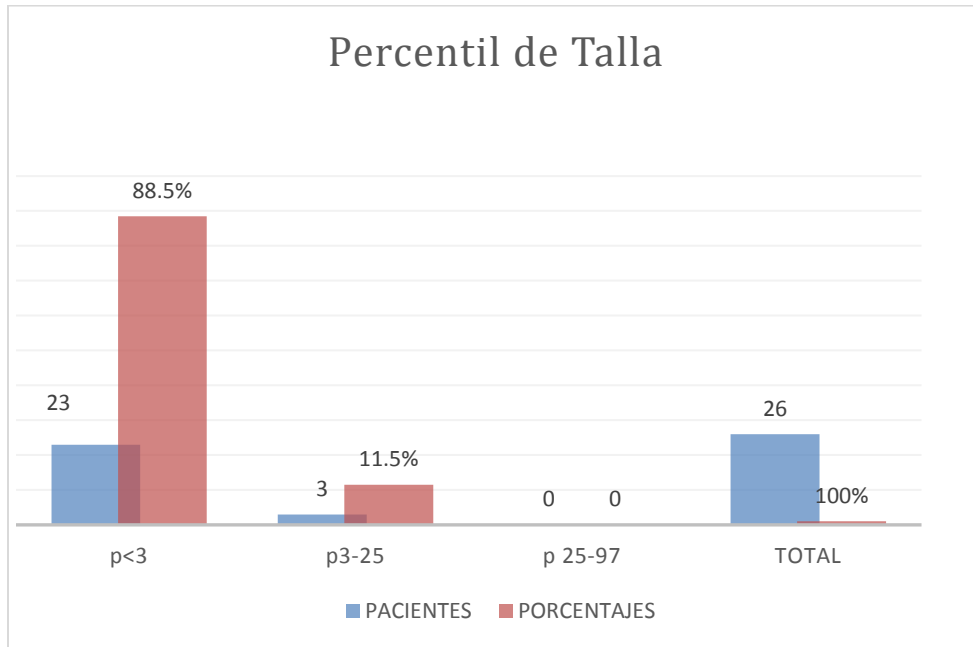
Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

La mediana de edad fue 5.25 años con una mínima de 1 año y máxima edad de 14.5 años.

En cuanto a la talla se observa que la mediana fue de 96.3cm, con mínima de 66.7 cm y máxima de 138 cm

La mediana de peso fue de 14.46 Kg, con mínima de 6,9 Kg, y máxima de 32.5 Kg.

Gráfica No. 3. Percentil de Talla.

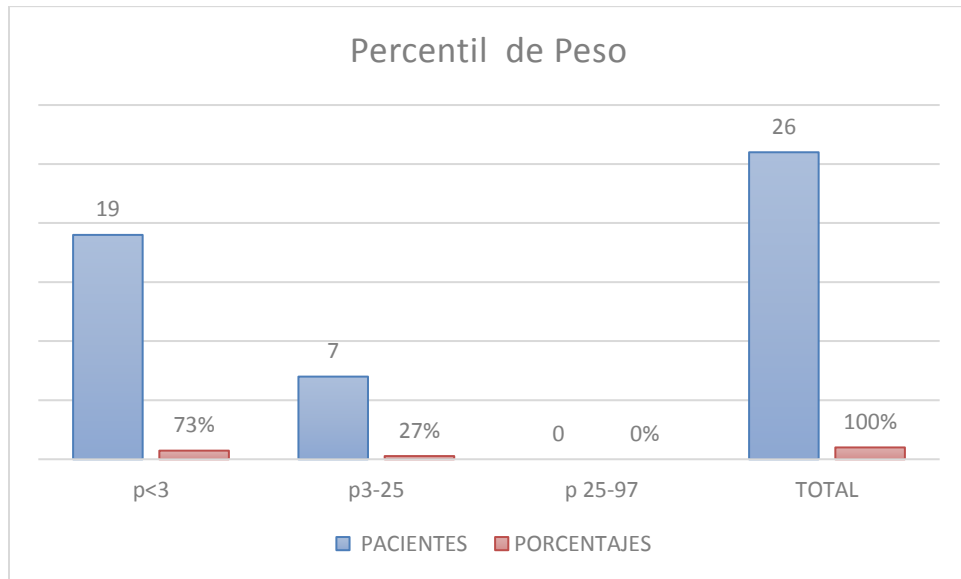


Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.
p: Percentil

De nuestra población estudiada (n=26); se observa que la mayoría de nuestros pacientes (88,5%) presentaron talla por debajo del percentil 3, mientras que el resto (11,5%) de pacientes se encontraron con talla entre el P3 a P25 según las tablas usadas para el estudio.

La mediana de percentil de la talla fue de 3, con una mínima de P<3 y máxima P25.

Gráfica No. 4. Percentil de Peso



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.
p: Percentil

El 73% de la población estudiada (n=26), se encuentra bajo el percentil 3, mientras que el resto de los paciente (27%), se encuentran entre el p3 a P25 según las tablas usadas para el estudio.

La mediana del percentil de peso fue P3, mientras que la mínima fue por debajo de P3 y la máxima fue P10

Tabla No 2. Valores de gasometría; primera fase.

VARIABLE	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
pH	7.34	7.28	7.42
HCO₃ (mmol/L)	21.4	16.3	26.6
PCO₂ (mm/Hg)	41.4	26.9	52.9

Del total de pacientes (n=26); durante la primera fase se obtuvo los siguientes resultados

- La mediana de pH fue de 7.34; con mínimo de 7.28 y máximo 7.42.
- Así mismo la mediana de bicarbonato sérico fue de 21.4 mmol/L; con mínima 16.3 mmol/L y máxima 26.6 mmol/L.
- La mediana de PCO₂ fue de 41.4 mm/hg con mínima 26.9 mm/hg y la máxima de 52.9 mm/Hg.

Tabla No 3. Valores de electrolitos; primera fase.

VARIABLE	MEDIANA	MAXIMO	MÍNIMO
Na (mmol/L)	138	144	129
K (mmol/L)	4.3	5.6	3.2
Cl (mmol/L)	105	112	102
Ca (mg/dl)	9.1	10.3	8.1
P (mg/dL)	5.2	6.2	3.4

Del total de pacientes (n=26); durante la primera fase se obtuvo los siguientes resultados:

- Los valores de sodio estuvieron normales a excepción de un paciente con hiponatremia leve., La mediana fue de 138 mmol/L, con máxima y mínima en 144 mmol/L y 129 mmol/L respectivamente.
- Los valores de potasio se mantuvieron en niveles normales en la mayoría de los paicentes, con mediana de 4,4 mmol/L. Dos paciente presentaron hipokalemia leve con mínima 3,2 mmol/l.
- Cuatro pacientes presentaron hipercloremia, con una máxima de 112 mmol/L; ninguno de nuestros pacientes presento hipocloremia con una mínima de 102 mmol/L. La mediana fue 105 mmol/L
- Ninguno de los paicentes presento alteraciones en calcio o fósforo sérico.

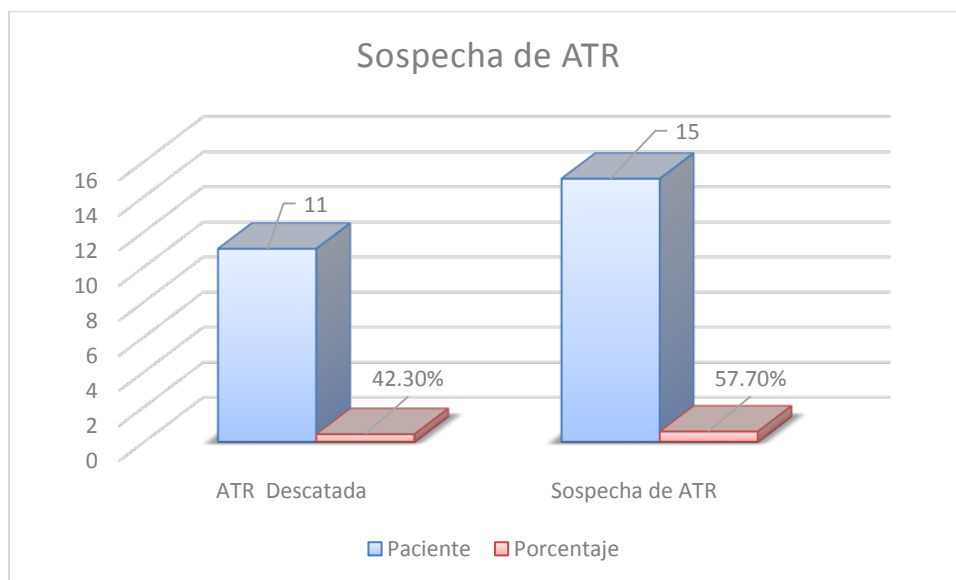
Tabla No. 4. Valores del resto de variables numéricas, primera fase

VARIABLE	MEDIANA	MÁXIMA	MÍNIMA
Creatinina(mg/dL)	0.36	0.7	0.22
Albúmina (mg/dL)	4.1	4.6	3.2
Brecha aniónica	10.5	14.7	6
pH urinario	5.75	7.7	5

Del total de pacientes (n=26); durante la primera fase se obtuvo los siguientes resultados

- La función renal fue normal en todos nuestros pacientes, con valores de creatinina adecuados de acuerdo a la edad, se observa mediana de 0,36 mg/dl.
- En cuanto a los valores de albumina se observó que un paciente presentaba albumina levemente baja con valor de 3.2 mg/dl, la mediana del valor de albumina fue de 4.6 mg/dl.
- La brecha aniónica en la mayoría de nuestros pacientes se mantuvieron con valores normales con una mediana de 10.5; solo un paciente presento anion gap bajo.
- La mediana de pH urinario es de 5.75, con mínima 5 y máxima de 7.7.

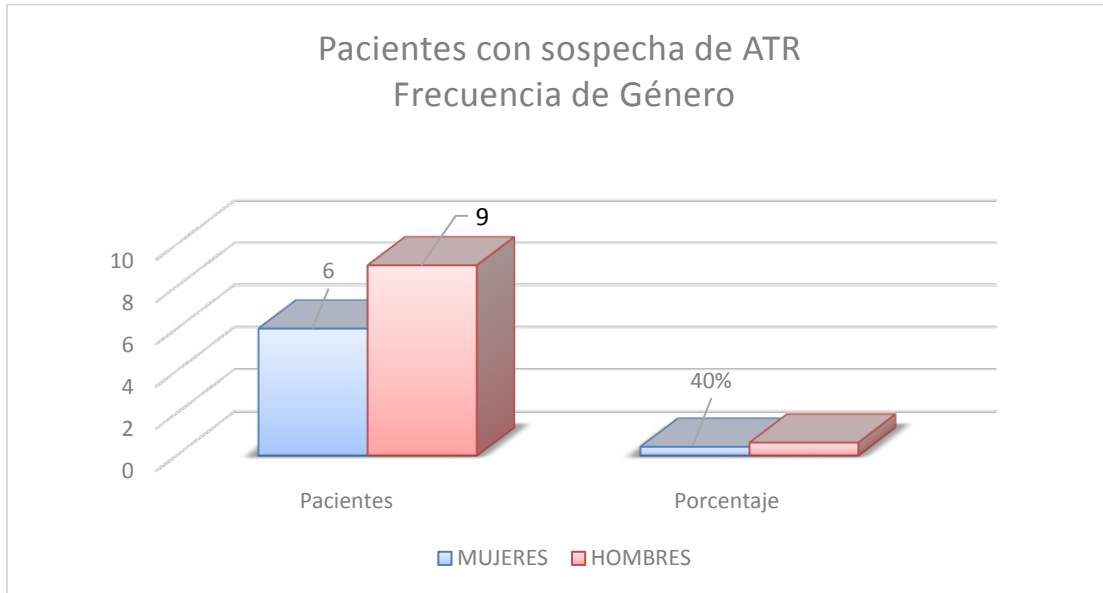
Gráfico No. 5. Pacientes con sospecha de ATR



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes ($n=26$); el 57,6% de paciente ($n=15$) presentaron sospecha de ATR debido a que los valores de la gasometría se encontraban más bajos de los que permiten descartar ATR, incluso, 6 de ellos tenían bicarbonato sugestivo de ATR, por lo tanto requerirán de una tercera evaluación; mientras que el 42,4% de paciente ($n=11$), se descartó la presencia de ATR en la primera fase del estudio.

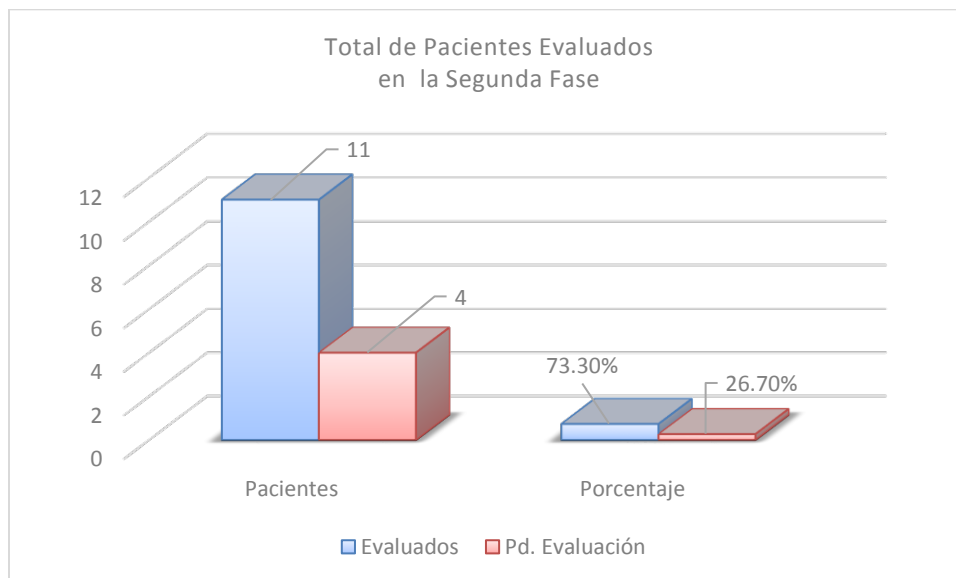
Gráfico No. 6. Sospecha de ATR. Frecuencia de género.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes con sospecha de ATR (n=15); el 60% (n=9) son hombres y 40% (n=6) son mujeres.

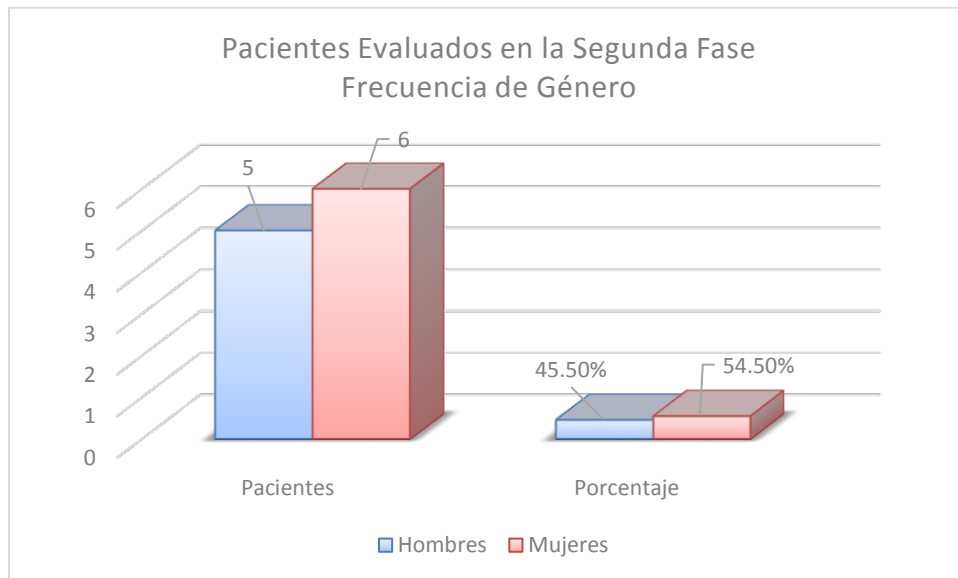
Gráfico No.7. Número de pacientes con sospecha de ATR.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

De los 15 pacientes que presentaron sospecha de ATR; hasta el momento a 11 pacientes (73.3%) se logró realizar una segunda evaluación en el tiempo que ha transcurrido este primer periodo de recolección de muestra; mientras que 4 pacientes (26.7%), aún está pendiente la realización de la segunda evaluación. Por lo tanto se analizarán los datos de los 11 pacientes con los que se cuenta datos de la segunda evaluación.

Gráfico No. 8. Pacientes evaluados en la segunda fase, frecuencia de género.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes que se evaluaron en la segunda fase ($n=11$), el 54.5% ($n=6$) corresponde al género femenino, mientras que el 45.5% ($n=5$) corresponde al género masculino.

Tabla No. 5. Variables Demográficas. Pacientes con sospecha de ATR

Variables demográficas			
	Mínima	Máxima	Mediana
Edad/años	1	6	3
Talla/cm	66.7	116	85
Peso/Kg	6.9	26.5	10

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

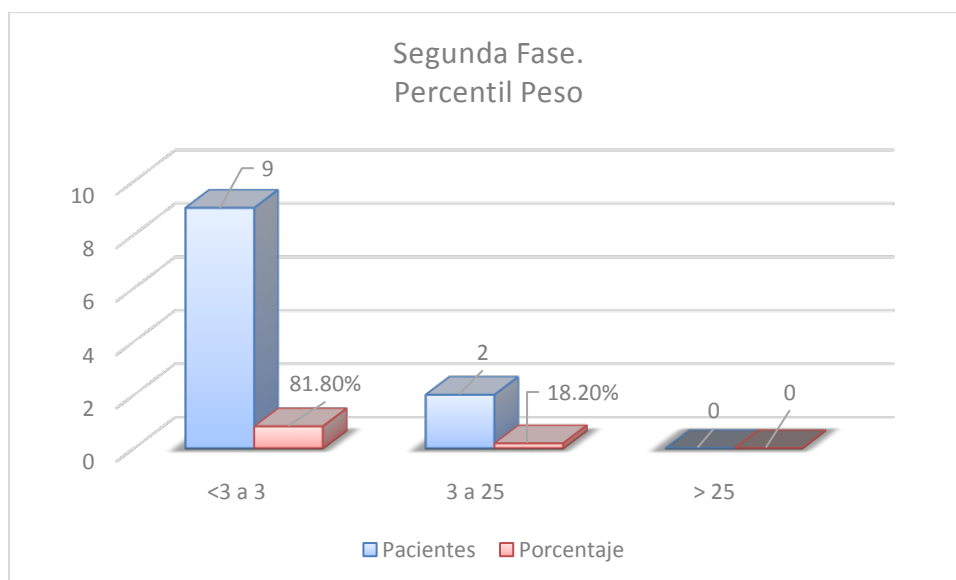
De los 11 pacientes que fueron evaluados en la segunda fase, se obtuvo los siguientes datos:

La mediana de edad fue 3 años, con una mínima de 1 año y máxima 6 años.

En cuanto a la talla se observa que la mediana fue de 85 cm, con mínima de 66.7 cm y máxima de 116 cm

La mediana de peso fue de 10 Kg, con mínima de 6,9 Kg, y máxima de 26.5 Kg.

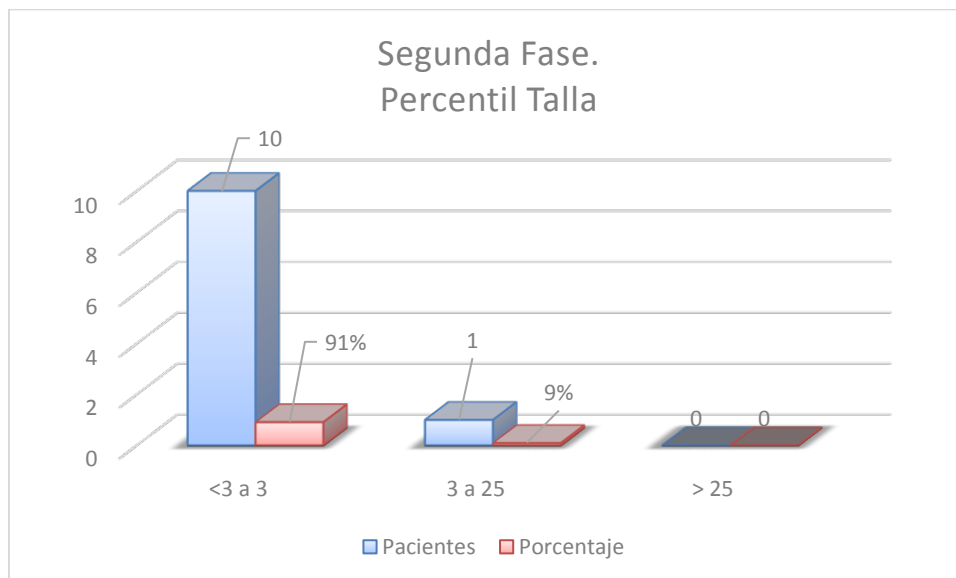
Gráfico No. 9. Segunda fase. Percentil peso.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

De los pacientes evaluados en la segunda fase (n=11), se observa que el 81.8% (n=9) tienen peso menor a percentil 3; mientras que el 18.2% (n=2) presentan peso entre percentil 3 a 25, según las tablas usadas en el estudio.

Gráfico No. 10. Segunda fase. Percentil talla.



Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes que se evaluaron en la segunda fase (n=11); el 91% (n=10), presentaron talla bajo el percentil 3; mientras que el 9 % (n=1), presento talla entre percentil 3 a 25, de acuerdo a las tablas usadas en este estudio.

Tabla No. 6. Pacientes con sospecha de ATR. Valores de gasometría primera etapa, en pacientes que requirieron segunda valoración.

VARIABLE	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
pH	7.37	7.28	7.42
HCO₃ (mmol/L)	19.2	16.3	21.2
PCO₂ (mm/Hg)	33.9	26.9	36.9

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes (n=11) que pasaron a la segunda etapa del estudio; durante la primera fase se obtuvo los siguientes resultados:

- Se observó que dos pacientes presentaron bicarbonato bajos (16.3 y 17.1 mmol/L. y 5 pacientes pH menor de 7.37

Tabla No. 7. Pacientes con sospecha de ATR. Valores de gasometría. Segunda valoración.

VARIABLE	MEDIANA	MÍNIMO	MÁXIMO
pH	7.37	7.3	7.43
HCO ₃ (mmol/L)	21.4	19.7	25
PCO ₂ (mm/Hg)	34.3	31	48.5
Anión gap Sérico	10.4	3	13

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes (n=11) que pasaron a la segunda etapa del estudio; durante la segunda fase se obtuvo los siguientes resultados:

- Tres pacientes presentaron PH menor a 7.35 , con un mínima de 7.3.
- La mediana de bicarbonato sérico fue de 21.4 mmol/L, con máxima 25 mmol/L, y mínima de 19.7 mmol/L. Cuatro pacientes presentaron valores de bicarbonato más bajos de lo que consideramos normales para la edad pero sin cumplir los criterios para diagnosticar ATR por lo cual se mantienen en vigilancia.
- Llama la atención que un paciente tuvo brecha Aniónica sérica baja (3), debido a que tenía sodio bajo (131) y bicarbonato normal (25).

Tabla No. 8. Pacientes con sospecha de ATR. Valores de electrolitos séricos. Segunda valoración.

VARIABLE	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
Na (mmol/L)	137	131	141
K (mmol/L)	4.4	3.2	5.6
Cl (mmol/L)	106	102	110
P (mg/dL)	5.4	4.6	6.3
Ca (mg/dL)	9.8	9	10

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Del total de pacientes (n=11) que pasaron a la segunda etapa del estudio; durante la segunda fase se obtuvo los siguientes resultados:

- Los valores de sodio en este grupo de estudio, se mantuvieron dentro de valores normales en la mayoría, con mediana de 137 mmol/L, máxima 141 mmol/L. Un paciente presentó hiponatremia leve con Na de 131mmol/L.
- Uno de los paciente de este grupo durante esta etapa, presentó hipokalemia leve con potasio de 3.2 mmol/L, sin presentar otra alteración electrolítica.
- Los valores de cloro en esta fase se encontraron normales en todos los pacientes con una mediana de 105 mmol/L, máxima de 110 mmol/L, mínima 102 mmol/L.
- Los valores tanto de calcio como de fósforo se encontraron dentro de parámetros normales en todos los pacientes (n=11).

Tabla No. 9. Pacientes con sospecha de ATR. Valores de otras variables. Segunda valoración.

VARIABLE	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
Creatinina (mg/dL)	0.3	0.22	0.48
Albúmina (g/dL)	4	3	4
pH urinario	6	5	7.7

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Tolos los paciente presentaron adecuado valores de creatinina de acuerdo a la edad.

Así mismo valores de albumina se encontraron dentro de valores normales.

Tabla No. 10. Pacientes con sospecha de ATR. Valores de variables urinarias. Segunda valoración.

VARIABLE	MEDIANA	MINIMO	MAXIMO
ANIÓN GAP URINARIO	38.5	22.7	76.7
FeCHO3 %	0.12	0.05	0.7
RELACIÓN CA/CREAT.	0.09	0.04	0.76
RTP %	94	82	99

Fuente: Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Nefrología y clínica de Down.

Dentro de los cálculos de excreciones urinarias, para abordaje de ATR en la segunda etapa se obtuvieron los siguientes resultados:

- El cálculo de la brecha anionica urinaria fue positiva en todos nuestros pacientes (n=11).
- El cálculo de la fracción excretada de bicarbonato en todos los paciente se encontro dentro de parámetros normales.
- De los 11 paciente que se evaluarón en la segunda etapa, se observo la presencia de hipercalciuria en dos pacientes, de acuerdo a la relación de calcio/creatinina. Presentando una mediana de 0.17, mínima de 0.04 y máxima de 0.8. Al realizar ultrasonografía renal se observo en uno de ellos datos sugetivos de nefrocalcinosis; pacientes que al momento se encuentran en seguimiento por el servicio de Nefrología.
- La reabsorción tubular de fósforo en uno de nuestros pacientes el cálculo reporto bajo, con un RTP 82%, con valores de fósforo sérico normales, coincide que es uno de los pacientes que presenta hipercalciuria, por lo tanto se encuentra en seguimiento por Nefrologia y se progrmará más adelante prueba de acidificación de orina para corroborar diagnóstico. El resto (n=10) presentaron un adecuada RTP.

De los 700 pacientes registrados con SD. en el INP, el 3,7% (n=26) cumplieron criterios de selección hasta el momento; el 2,10% (n=15) presentaron sospecha de ATR, para lo cual requirieron continuar abordaje en una segunda etapa, de los mismos se han evaluado hasta el momento a 11 pacientes, (4 se encuentran pendiente segunda evaluación). Del total de pacientes el 0.8% (n=6) presentan ATR dudoso, (4 por tener bicarbonatos séricos inferiores a lo normal y 2 por tener hipercalciuria, uno de ellos con ultrasonido que mostró aumento de la ecogenicidad medular) para lo cual se realizará más adelante pruebas especiales para su confirmación. Hasta el momento a ningún paciente se le ha confirmado diagnóstico ATR.

DISCUSIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría cuenta con una población de niños con síndrome de Down de aproximadamente 700 pacientes, de los cuales se habían diagnosticado en algún momento, casi un 6 % de ellos con ATR.

En este trabajo se buscó encontrar la asociación entre S. de Down y ATR en los casos en que tenían peso y talla bajos (signos más frecuentes en ATR) o antecedente de diagnóstico previo de ATR o malformaciones renales o urológicas para evaluar si la asociación era cierta o era debida a procedimientos diagnósticos incompletos.

Se estudiaron 26 casos, el inicio de recolección de datos fue desde agosto hasta diciembre del 2016, estos resultados son preliminares ya que el estudio se llevara a cabo hasta el 2018

La acidosis renal es una enfermedad rara, que se debe sospechar en pacientes con peso bajo, se tenía la impresión de que varios pacientes de la clínica de S. de Down se les había diagnosticado ATR, por lo que se hizo necesario realizar este estudio que se basa en demostrar la asociación de ATR en el síndrome de Down.

Actualmente no existe una estadística Nacional en México sobre la frecuencia de la ATR en la población en general y menos aún en pacientes con síndrome de Down; Según el estudio llevado a cabo por Mul y colaboradores, en los Países bajos³⁷, reporta una frecuencia de ATR de 33 por cada 5.600.000 = 5.9 por cada 100.000 nacimientos. Según estos datos se observa la baja frecuencia de esta enfermedad, sobre todo cuando se trata de origen genético. En cuanto a reportes estadísticos de ATR secundaria a alteraciones urológicas, no se tiene clara su incidencia y prevalencia ya que muchos artículos no la describen; en un estudio realizado por Juan M. Llevado a cabo en México³⁸, el cuál estudia la presencia de ATR en pacientes con reflujo vesicoureteral, reportando que de los 18 pacientes con RVU, 9 presentaron ATR. No relaciona el grado de RVU con el inicio de la ATR y tampoco se menciona el momento de aparición de ATR. En pacientes con síndrome de Down, Según Kupferman J,³² la prevalencia de Malformaciones renales y del tracto urinario en la población con SD fue 3,2% en comparación con 0,7% de las personas sin SD. De los cuáles la probabilidad de aparición de defectos de la acidificación de la orina dependerían del grado o severidad de la malformación, así como del tiempo que permanece dicha alteración antes de su corrección. No se ha logrado encontrar en la bibliografía la existencia de una relación genética entre ATR y SD. En nuestro estudio de acuerdo a los resultados preliminares, se valoraron 26 pacientes en la primera fase, presentando la sintomatología más frecuente de ATR (talla y peso bajo), los cuales representa el 3,7% de la población total de pacientes con diagnósticos de SD en INP. El 2.1% (15 pacientes) presentaron sospecha de ATR de acuerdo a los parámetros de gasometría, por lo tanto requirieron una segunda evaluación. Se descartó en 5 pacientes la presencia de ATR; pero el 0,8% (6 pacientes) presentan ATR dudosa, los cuáles se encuentra pendiente la realización de

pruebas especiales para corroborar alteración. Cuatro de los quince pacientes queda pendiente la segunda evolución. Hasta el momento no se ha encontrado alguna malformación renal o del tracto urinario.

Entre los niños remitidos por falta de crecimiento o deterioro del crecimiento, la acidosis tubular renal, es uno de las consideraciones diagnósticas. La falta de crecimiento y / o crecimiento retrasado se observan a menudo en esta enfermedad,³⁹ por lo tanto se podría considerar la realización de pruebas para abordaje de ATR, a través de gases en sangre venosa (análisis del equilibrio ácido-base). De hecho, la realización del análisis de gases en sangre como parte de evaluación primaria en el abordaje, se incluyó en la guía holandesa de pacientes con talla baja.⁴⁰ Sin embargo, la ATR es una afección rara; en un análisis retrospectivo de 742 niños de corta edad, con talla baja en Holanda, no se demostró el diagnóstico de ningún caso de ATR.⁴¹ Por lo tanto existe la controversia acerca del momento ideal en el cuál se deba realizar el abordaje para ATR en pacientes con talla baja.

No existe un consenso mundial sobre la inclusión de esta prueba en el procedimiento de selección para la detención del crecimiento. Un breve cuestionario, que contiene preguntas sobre el cribado auxológico y sobre los criterios de diagnóstico de baja estatura, fue enviado a todos los miembros de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) y para varios endocrinólogos pediátricos fuera de Europa. Sólo el 32% de los endocrinólogos pediátricos participantes consideró importante el análisis de gas en sangre en la evaluación de un niño con fracaso del crecimiento.⁴¹

En nuestro estudio se observó que el 88.5 % (n=23) de la población que ingresó al estudio y que fueron valorados en la primera fase, presentaron talla por debajo de P3 de acuerdo a las tablas de la CDC, usadas en el estudio, de estos pacientes, el 91 % (n=10) presentaron talla por debajo del P3 con sospecha de ATR de acuerdo a exámenes de laboratorio, por lo que requirieron una segunda evaluación, solo uno de los pacientes que se evaluaron en la segunda etapa, presento talla entre P3 a P25. En la segunda evaluación se descartó el diagnóstico de ATR en el 45.5% (n=5), mientras que en 6 de los pacientes que presentaron talla por debajo de P3, se encuentran con diagnóstico de ATR dudosa por presentar hipercalciuria en dos de ellos y datos gasométricos que no se pueden considerara normal de acuerdo a la edad en los restantes cuatro pacientes. Por lo tanto nos obliga más adelante realizar pruebas especiales para descartar ATR.

En cuanto al peso, el 73%, (19 de los 26 pacientes) presentaron peso bajo al percentil 3 en la primera evaluación. El 82% (9 pacientes) de los que presentaron peso bajo el percentil 3 se sospechó de ATR, por lo cual requirieron segunda evaluación; descartándose ATR en el 9% (1 paciente); mientras que en 6 pacientes (54.5%) de los que presentaron peso bajo el P3 presentan ATR dudosa, pendiente confirmación de diagnóstico.

Sabiendo que el retraso del crecimiento en pacientes con ATR, se debe a la anorexia asociada a la inhibición de la liberación de GH o interferencia en su acción por la acidemia metabólica. Otras de las alteraciones que lo pueden explicar se relacionan con anormalidades en el metabolismo del calcio y de la vitamina D.⁴²

En un estudio se encontró que los parámetros de crecimiento solo identifican una tercera parte de los niños con ATR, y se recomienda que en niños menores de 3 años con una disminución del peso para la edad, es un parámetro suficiente para solicitar un estudio de gases sanguíneos.

La combinación de Parámetros Auxológicos es fundamental, lo cual incrementaría la sensibilidad en cuanto a la sospecha de ATR. Es así que según Mul y colaboradores;³⁷ si se eligiera un único criterio auxiliar, en niños menores de 3 años por ejemplo solo la Talla -2 DS., tendría una sensibilidad aproximada de 61% de diagnosticar probable ATR; si presenta talla y peso bajo -2 DS la sensibilidad aumentaría a 65%.

En niños mayores de 3 años la talla por si sola en -2 DS resulta con una sensibilidad del 43% y aumentaría la sensibilidad a 57%, si la talla y peso se presenta en -2 DS incluso sería similar la sensibilidad si el IMC es menor a 2 DS. Cabe mencionar que si adjunto al peso y talla baja el paciente presenta otra sintomatología de ATR (nauseas, vómitos, antecedente de familiares con ATR, nefrocalcinosis) la sensibilidad aumenta mucho más.

De acuerdo a la primera fase en relación con ATR, los datos encontrados demostraron que se descartó en un 42,3% (n=11) de los pacientes estudiados; los pacientes con datos de sospecha que presentaron acidosis metabólica, datos dudosos de ATR en la gasometría y datos clínicos de talla y peso bajo pasaron a la segunda fase, donde se realiza la segunda evaluación.

En un estudio donde se realiza un análisis retrospectivo de todos los pacientes holandeses y pacientes de 3 centros Belgas en los que el diagnóstico de ATR se había realizado entre 1978 y 2005. Se obtuvieron datos de 30 pacientes (13 varones). La ATR fue diagnosticada antes de los 3 años en 23 niños. El análisis de gases en sangre fue anormal en 21/23 casos. En contraste, en niños mayores de 3 años la prevalencia de ATR es considerablemente menor, el porcentaje de niños con escaso crecimiento detectado aplicando la pauta es menor, todos los niños tenían signos y síntomas adicionales y el valor diagnóstico del análisis de gases en sangre fue bajo.

En nuestro estudio se les realizó gasometría venosa a todos los pacientes que cumplían criterios clínicos (talla baja o mala ganancia de peso), habiéndose descartado causas extra renales de dicha sintomatología. Se determinó la presencia de bicarbonato bajo o dudoso en 15 de 26 pacientes en la primera valoración; posteriormente se tomó nueva gasometría a todos los pacientes con sospecha de ATR, incluido a los niños que presentan edad mayor de 3 años (6

pacientes), en ninguno de los pacientes que se evaluaron en la segunda fase (n=11) se evidenció disminución considerable del bicarbonato; pero en 4 pacientes se observó datos gasométricos que no podíamos considerar normales de acuerdo a la edad, por lo tanto se consideró como pacientes con ATR dudosa; en dos pacientes a pesar de que el bicarbonato se encuentra en límites normales inferiores o dudosos, con presencia de hipercalcemia, se los catalogó de igual forma como ATR dudosos de acuerdo al protocolo del estudio, por lo tanto requieren de una tercera evaluación todos ellos; donde se realizarán pruebas especiales para confirmar o descartar dicha patología.

EN cuanto a valores de electrolitos observamos que no hubo alteraciones importantes, encontrándose normales en la mayoría de ellos tanto en la primera como en la segunda etapa del estudio.

En cuanto a las excreciones urinarias, en ninguno de nuestros pacientes se observó alteraciones en la fracción excretada de bicarbonato, manteniendo una mediana de FeCHO_3 de 0,2% con máxima de 0,7% y mínima de 0.05%, lo cual afianza a descartar diagnóstico de ATR sobre todo proximal.

Así mismo el cálculo del anión gap urinario se mantuvo positivo en todos nuestros pacientes, pero al no encontrarse estado de acidosis metabólica franca en nuestros pacientes, carece de valor clínico.

Dos de nuestros pacientes presentaron hipercalcemia, diagnóstico que se realizó por la relación calcio sobre creatinina. Un paciente de 1 año 5 meses y otro de 3 años con valores de 0,8 y 0,36 respectivamente, uno de ellos además presenta RTP de 82 % límite bajo con ultrasonografía normal, continuará en control por el servicio de nefrología, el otro paciente presenta ultrasonografía con datos sugestivos de nefrocalcinosis, se encuentra en seguimiento.

Hasta el momento 6 pacientes de aquellos que tuvieron segunda evaluación, se seguirá control por consulta de nefrología; cuatro por presentar valores de gasometría bajos para los valores que consideramos normales para la edad y dos por presentar hipercalcemia.

Contamos hasta el momento con dos limitantes importantes. La primera se enfoca en cuanto al número de muestra recolectada, que es pequeña por lo que son resultados preliminares, se espera que hasta el final del estudio Julio de 2018 se logre acumular una muestra significativa con lo cual se puedan arrojar datos confiables de acuerdo a la realidad de nuestro Instituto. La segunda va enfocada al hecho de que se trata de una enfermedad poco frecuente, lo cual limita muchos más nuestro trabajo.

CONCLUSIONES.

- Consideramos el papel fundamental del médico pediatra en cuanto al tamiz de pacientes con alta sospecha de ATR; así mismo la realización de un abordaje inicial certero, y determinar el momento adecuado de referencia a médico Nefrólogo para corroborar diagnóstico, clasificarlo e inicio de tratamiento.
- Una valoración clínica integral del paciente con Síndrome Down, sería la principal herramienta de identificar las probables manifestaciones clínicas en un paciente con sospecha de ATR, por lo tanto mientras más síntomas o signos sugestivos de ATR presente, mayor probabilidad de presentar ATR.
- La realización de gasometría venosa, es de gran ayuda sobre todo en pacientes con signos clínicos sospechosos de ATR, así mismo consideramos que se debería realizar en todos los pacientes que presenta talla baja y que los datos clínicos no indiquen alguna patología de base.
- No encontramos una asociación directa entre ATR y síndrome de Down
- La valoración del especialista en Nefrología es de vital importancia en el momento de descartar o afirmar el diagnóstico de ATR, por ende se deberán usar todas las herramientas que sean necesarias para su diagnóstico, con la finalidad de iniciar tratamiento temprano en caso de requerirlo.
- No se encontró hasta el momento ninguna alteración urológica en nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:274-85
2. Paulev PE, Zubieta-Calleja GR. Essentials in the diagnosis of acid-base disorders and their high altitude application. *J. PhysiolPharmacol* 2005; 56 (suppl 4): 155-170.
3. Rangel-Carrillo ML, Bañuelos-Vázquez-Mercado J. Valores normales de gasometría arterial en niños de la Ciudad de México. *RevMexAnest y ter int.* 1975; 24:191-94
4. Sánchez-Molina M. Valores de referencia de pH y gases arteriales en niños y adultos de San José Costa Rica. *Rev Costarric. Cient med.* 1986; 7:343-8.
5. Burrit MF, Slockbrwer JM, Forsman RW, Offord KP, Bergstrath EJ, Smithson WA. Pediatric reference intervals for 19 biologic variables in healthy children. *Mayo ClinProc.* 1990; 65:329-36.
6. Sharma M, Sarnaik AP. Approach to the child with metabolic acidosis. UpToDate [Homepage on the Internet]. Filadelfia: Wolters Kluwer; [Updated: Jul 02, 2013]; [Review: Apr 2015; Cited: May 22, 2015]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-child-with-metabolic-acidosis>
7. Kaplan L, Frangos S. Clinical review: acid-base abnormalities in the intensive care unit. *Critical Care.* 2005;9(2):198-203 application. *J PhysiolPharmacol.* 2005 Sep;56(Suppl 4):155-170
8. Kraut JA, Nagami GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: what are its limitations and can effectiveness be improved? *Clin J AM SocNephrol.* 2013; 8(11): 2018-2024
9. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta PediatrMex.* 2006; 27(5): 268-278
10. Rodríguez-Soriano J. Renal Tubular Acidosis: TheClinicalEntity. *J Am SocNephrol.* 2002; 13(8): 2160-2170
11. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal Tubular Acidosis. *J Pediatr.* 2014; 164(4): 691-698
12. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatrics,* 2007; 74 (7): 679-686.
13. Vargas-Poussou R, Houillier P, Le Pottier N, Strompf L, Loirat C, Baudouin V, et al. Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: evidence for early sensorineural hearing loss associated mutations in the ATP6V0A4 gene. *J Am SocNephrol.* 2006; 17: 1437-43.
14. Elhayek D, Perez de Nanclares G, Chouchane S, Hamami S, Milka A, Troudi M, Leban N, Romdane WB, Gueddiche MN, Amri FE, Mrabet S, Chibani JB, Castaño L, Khelil AH, Ariceta G. Molecular diagnosis of distal renal tubular acidosis in Tunisian patients:

proposed algorithm for Northern Africa populations for the ATP6V1B1, ATP6V0A4, SCL4A1 genes. *BMC Medical Genetics*, 2013; 14: 119-29.

15. Jha R, Muthukrishnan J, Shiradhonkar S, Patro K, Harikumar K, Modi KD. Clinical Profile of distal renal tubular acidosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22(2): 261-267.

16. Sharifian M, Esfandiari N, Mazaheri S, Kariminejad A, Mohkam M, Dalirani R, Esmaili R, Ahmadi M, Hassas-Yeganeh M, Distal Renal Tubular Acidosis and Its Relationship With Hearing Loss in Children: *Iran J Kidney Dis*. 2010; 4(3): 202-6.

17. Gil H, Santos F, García E, Álvarez MV, Ordóñez FA, Málaga S, et al. Distal RTA with nerve deafness: clinical spectrum and mutational analysis in five children, *PediatrNephrol*. 2007; 22(6):825-828.

18. Doğan CS, Uslu-Gökçeoğlu A, Comak E, Alimoğlu E, Koyun M, Akman S. Renal function and linear growth of children with nephrocalcinosis: a retrospective single-center study. *Turk J Pediatr*. 2013; 55(1): 58–62.

19. Choi JS, Kim CS, Park JW, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Incomplete renal tubular acidosis with nephrocalcinosis. *Chonnam Med J*. 2011; 47:170–72.

20. 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.

21. Guizar JM, Kornhauser C, Malacara JM, Sánchez G, Zamora J. Renal tubular acidosis in children with vesicoureteral reflux. *J Urol*. 1996; 156(1): 193-195.

22. Sharma RK, Sharma AP, Kapoor R, Pandey CM, Gupta A. Prognostic factors for persistent distal renal tubular acidosis after surgery for posterior urethral valve. *Am J KidneyDis*. 2001; 38:488-93.

23. Rocha Gómez MI, Zaltzman GS, García de la Puente S. Utilidad de la recolección urinaria de 2 horas para el diagnóstico del tipo de acidosis tubular renal. *Acta PediatrMex*. 2015; 36: 322-9.

24. Saéz-Torrez C, Rodrigo D, Grases F, García-Raja AM, Gómez C, Lumbreras J, et al. Urinary excretion of calcium, magnesium, phosphate, citrate, oxalate and uric acid by healthy schoolchildren using a 12-h collection protocol. *PediatrNephrol*. 2014; 29: 1201-8.

25. Bagga A, Sinha A. Evaluation of renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr*. 2007; 74:679-86.

26. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. *Kidney Int*. 2007; 71:1310-16.

27. Chan JCM, Santos F. Renal tubular acidosis in childhood. *World J Pediatr*. 2007; 3:92-7.

28. On Line Mendelian Inheritance in Man OMIM. 190685 Down syndrome [consultado 22 Abr2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
29. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. C R Hebd Seances Acad Sci. 1959;248:1721-2
30. Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z, Chettouh Z, Blouin JL, Prieur M, et al. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. Eur J Hum Genet. 1993; 1:114-24.
[Medline](#)
31. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. Am J Med Gen Supp 1990;7:52-56
32. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. Pediatrics 2009; 124; e615-21.
33. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, A Massad C. Urological manifestations of Down syndrome. J Urol. 2004; 171:1250-3.
34. Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal involvement in Down syndrome. Pediatr Nephrol. 2005; 20:614-7.
35. Said SM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Al Masri O, Marple J, Nasr SH. Acquired glomerular lesions in patients with Down syndrome. Hum Pathol. 2012; 43:81-8.
36. Walsh SB, Shirley DG, Wrong OM, Unwin RJ. Urinary acidification assessed by simultaneous furosemide and fludrocortisone treatment: an alternative to ammonium chloride. Kidney Int. 2007;71:1310-6.
37. Mul D, Grote FK, Goudriaan JR. Should Blood Gas Analysis Be Part of the Diagnostic Workup of Short Children? Auxological Data and Blood Gas Analysis in Children with Renal Tubular Acidosis. Paediatrics 2010;74:351-357
38. Malacara J, Guizar C, et al. Renal tubular acidosis in children with vesicoureteral reflux. The Journal of Urology. 156:193-95,
39. Adedoyin O, Gottlieb B, Frank R, et al. Evaluation of failure to thrive: diagnostic yield of testing for renal tubular acidosis. Pediatrics 2003;112:463-8
40. Muinck Keizer-Schrama SM: Consensus 'diagnosis of short stature in children.' National Organization for Quality Assurance in Hospitals (in Dutch). Ned Tijdschr Geneesk. 1998;142:2519-25.
41. Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer Schrama SM, et al: The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; an evaluation of consensus guidelines. BMC Pediatr. 2008;8:21.

42.Tsuru N, Chan JC: Growth failure in children with metabolic alkalosis and with metabolic acidosis. *Nephron*. 1987;45:182–185

ANEXOS:

ANEXO 1. Causas de acidosis tubular renal secundaria

Tipos ATR	Causas
ATR tipo 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trastornos del calcio (hiperparatiroidismo, intoxicación por vitamina D, hipercalcemia idiopática) 2. Síndromes disproteinémicos (hipergamaglobulinemia, crioglobulinemia, amiloidosis) 3. Enfermedades autoinmunes (LES. Sjogren, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, artritis reumatoide) 4. Enfermedades renales (nefropatía obstructiva, nefritis intersticial, nefropatía de los balkanes, síndrome nefrótico, rechazo del trasplante) 5. Enfermedades hereditarias (anemia de células falciformes, eliptocitosis, osteopetrosis, síndrome de Ehlers-Danlos, hiperoxaluria primaria) 6. Medicamentos o toxinas (amfotericina B, trimetoprim, analgésicos o antiinflamatorios, litio)
ATR tipo 2	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síndrome de Fanconi (Cistinosis, galactosemia, intolerancia a la fructuosa, tirosinemia, enfermedad de Wilson, glucogenosis, síndrome de Lowe, enfermedades mitocondriales, mieloma múltiple, enfermedad de cadenas ligeras Medicamentos (Acetazolamida, valproato, aminoglucósidos, fofosfamida) 2. Otras enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de vitamina D Hiperparatiroidismo Hipocapnia crónica Enfermedad quística medular Síndrome nefrótico corticorresistente Trasplante renal Cardiopatías congénitas cianógenas Amiloidosis Síndrome de Leigh
ATR tipo 4	<p>Hipoaldosteronismo Pseudohipoaldosteronismo Síndrome de Gordon Hiperplasia suprarrenal congénita Enfermedad de Addison Hipoaldosteronismo secundario (diabetes, lupus eritematoso sistémico, síndrome de inmunodeficiencia adquirida) Nefritis Intersticial crónica Medicamentos (Inhibidores de renina-aldosterona, trimetoprim, ciclosporina A)</p>

ANEXO 2. FORMULAS

$$\mathbf{FeHCO_3} = \frac{\text{U/P de HCO}_3}{\text{U/P de creatinina}} \times 100$$

U= Concentración urinaria

P= Concentración plasmática

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

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

$$\mathbf{Brecha aniónica urinaria (Anión Gap Urinario)} = \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$$

$$\mathbf{Relación Ca/creatinina} = \text{Ca urinario (mg/dL)} / \text{creatinina urinaria (mg/dL)}$$

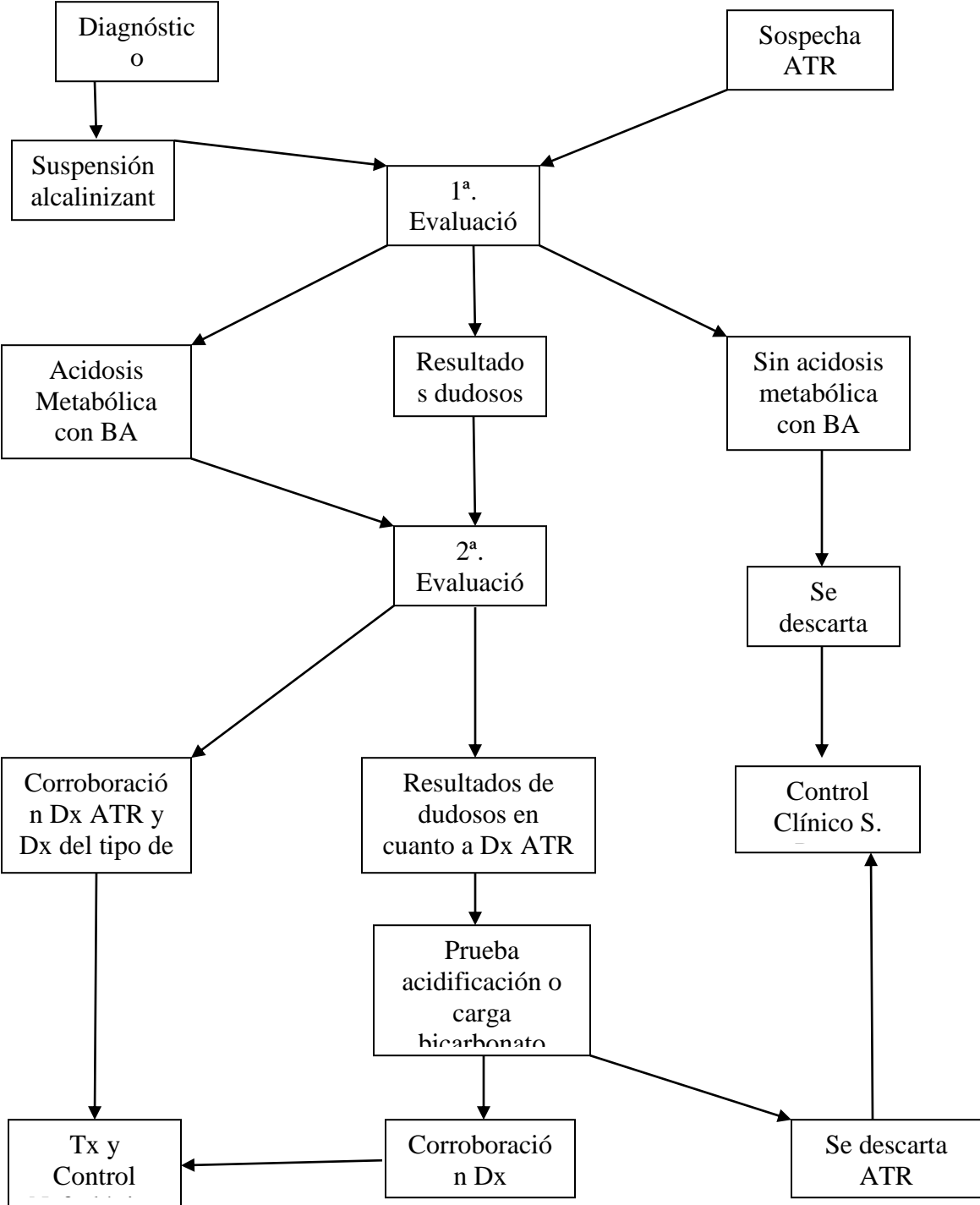
$$\mathbf{Relación citratos/creatinina} = \text{citratos urinarios (mg/dL)} / \text{creatinina urinaria (g/dL)}$$

ANEXO 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL TIPO DE ATR

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
K plasma	↓	NI o ↓	NI o ↓	↑
K _u	↑	NI o ↑	↑	↓
pH urinario	>6	<5.5*	>6	<5.5
Anion gap urinario	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo
Fe de HCO ₃	<5 %	Variable	>5 %	>5 %
Ca urinario	↑	NI	↑	NI o ↑
Diferencia de pCO ₂ urinaria-sérica	<10	>20	<10	>20
Citraturia	↓	NI	↓	NI o ↓
*Cuando el bicarbonato sérico normal es mayor de 10%, y cuando está en acidosis metabólica es menor de 5%				

Modificado de Rocha Gómez IM²³

ANEXO 4. FLUJOGRAMA



ANEXO 5. Pruebas especiales

A. Prueba de acidificación.³⁶

1. Vaciar vejiga
2. Administrar por vía oral furosemide, 1 mg/Kg y fludrocortisona, 1 mg/1.73
3. Determinar pH urinario cada hora por 4 horas
4. Se evalúa el pH mínimo, si es menor de 5.32, se descarta ATRd y se confirma si es mayor de 6.5

B. Prueba de carga con bicarbonato

1. Vaciar vejiga
2. Administrar por vía oral bicarbonato de sodio, 4 mEq/Kg
3. Determinar FeHCO_3 a los 60 y 90 minutos
4. Si la FeHCO_3 es mayor de 10% y el HCO_3 sanguíneo es normal, se confirma ATRp

ANEXO 6 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre Paciente: _____ No. Registro: _____

Fecha: _____ Edad: _____ Años Sexo: _____

F _____ M _____

Peso: _____ Kg Percentil: _____

Talla: _____ Cm Percentil: _____

Percentil Peso/Talla: _____

Determinaciones en Sangre:

pH: _____ Unidades.

HCO₃: _____ mol/L

pCO₂: _____ mm/Hg

Na: _____ mol/L

Cl: _____ mol/L

K: _____

mol/L

Ca: _____ mg/dl.

P: _____ mg/dl.

Creat. _____

mg/dl

Albumin: _____ g/L

Determinaciones en Orina:

pH: _____ Unidades.

HCO₃: _____ mmol/L

Na: _____ mmol/L

Cl: _____ mmol/L

K: _____ mmol/L

Ca: _____

mg/dL.

P: _____ mg/dL

Creat: _____ mg/dl.

Variables calculadas:

Brecha Aniónica Plasmática: _____ mmol/L

Brecha Aniónica Urinaria: _____ mmol/L

Fracción Excretada de CHO₃: _____ %

Reabsorción tubular de fósforo: _____ %

Relación urinaria Ca/creat.: _____ mg/mg

Relación Citrato Creatinina: _____ mg/g

Ultrasonido Renal y de Vías Urinarias: Si No

Resultado: _____

Nefrocalcionosis: Si No

Cistouretrografía: Si No

Resultado: _____

Otros estudios de Imagen: Si No

Cuál: _____

Resultado: _____

Prueba de acidificación o Carga de Bicarbonato: Si No

Resultado: _____

Cistouretrografía: Si No

Resultado: _____

Otros estudios de Imagen: Si No

Cuál: _____
Resultado: _____

Prueba de acidificación o Carga de Bicarbonato: Si No

Resultado: _____
