



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL  
DISTAL MEDIANTE LA PRUEBA DE ACIDIFICACIÓN URINARIA  
CON FUROSEMIDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS

# TESIS

Que para obtener el título de

PEDIATRA

Presenta

Dr. Rubén Hernández Domínguez

ASESOR CLÍNICO

Dr. Horacio Martínez Puón.

ASESORES METODOLÓGICOS

Dr. José Luis Lepe Zúñiga.



**Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, julio 2018.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
RESIDENCIAS MÉDICAS  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS

**CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL MEDIANTE LA PRUEBA DE  
ACIDIFICACIÓN URINARIA CON FUROSEMIDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DR. Rubén Hernández Domínguez

**TUTOR DE TESIS**

Handwritten signature of Dr. Horacio Martínez Puón in black ink.

Dr. Horacio Martínez Puón.

FIRMA

Médico Adscrito del Servicio de Nefrología.

**ASESORES METODOLÓGICOS**

Dr. José Luis Lape Zúñiga

Investigador en Ciencias Médicas del Hospital de Especialidades Pediátricas

FIRMA

Handwritten signature of Dr. José Luis Lape Zúñiga in black ink.

Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez

Profesor Titular del Programa de Residencias.

FIRMA

Handwritten signature of Dra. Helen Ariadne Ralda Gómez in black ink.

**DIRECTOR DE PLANEACIÓN, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

Dr. Fernando Tapia Garduño

FIRMA

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas. Julio de 2018

## DEDICATORIA

*A mi esposa*, por su apoyo incondicional y acompañarme en éste camino de formación académica dándome la fuerza necesaria para seguir adelante en los momentos de mayor desánimo y estar conmigo al concluir ésta etapa de mi vida. Muchas gracias amor de mi vida.

*A mis padres*, por sus enseñanzas y darme el ejemplo de vida para lograr mis objetivos y seguir adelante a pesar de todos los obstáculos que se me presenten.

*A mis maestros*, por haberme compartido su experiencia y conocimientos y plantar en mí el amor a la Pediatría y el deseo de aprender.

## ÍNDICE

	Página
Resumen	5
I. MARCO TEÓRICO	6
1.1 DEFINICIÓN	6
1.2 REGULACIÓN RENAL DEL EQUILIBRIO ÁCIDO BASE	7
1.3 REABSORCIÓN DEL BICARBONATO	8
1.4 ELIMINACIÓN DE ÁCIDOS NO VOLÁTILES Y REGENERACIÓN DEL BICARBONATO	8
1.5 CLASIFICACIÓN	9
1.6 ETIOLOGÍA	9
1.6.1 ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL	10
1.6.2 ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL	13
1.6.3 ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERKALEMICA	16
1.6.4 ALTERACIONES ÁCIDO BASE	17
1.6.4.1 ACIDOSIS METABÓLICA CON ANION GAP ELEVADO	19
1.6.4.2 ACIDOSIS METABÓLICA CON ANION GAP NORMAL	19
1.6.4.3 PRUEBA DE LA ACIDIFICACIÓN URINARIA	20
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
III JUSTIFICACIÓN	22
IV OBJETIVOS	23
4.1 OBJETIVO GENERAL	22
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
V DISEÑO METODOLÓGICO, MATERIAL Y MÉTODOS	23
5.1 DISEÑO DE ESTUDIO	23
5.2 DESCRIPCIÓN DEL ÁREA DE ESTUDIO	23
5.3 UNIVERSO DE ESTUDIO	23
5.4 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO	23
5.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	23
5.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
5.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	24
5.5 METODOLOGÍA	24
5.6 PERIODO DE ESTUDIO	25
VI VARIABLES	26
VII TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	27
VIII CRONOGRAMA	27
IX RESULTADOS	28
X DISCUSION	31
XI CONCLUSIONES	32
XII BIBLIOGRAFIA	33



## RESUMEN

HERNÁNDEZ DOMÍNGUEZ, RUBEN; MARTÍNEZ PUÓN, HORACIO; CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL MEDIANTE LA PRUEBA DE ACIDIFICACIÓN URINARIA CON FUROSEMIDA EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS, MEXICO.

**INTRODUCCIÓN:** La acidosis tubular renal (ATR) es la alteración fisiopatológica del metabolismo ácido-base caracterizada por acidosis metabólica hiperclorémica ocasionada por un defecto en los transportadores de hidrogeniones en los túbulos renales distales que reduce la excreción tubular renal de hidrogeniones (ATR distal o tipo 1) y se manifiesta por la incapacidad para producir orina con pH menor de 6.0. La ATR puede ser primaria o secundaria. La primaria se presenta principalmente en niños pequeños y puede ser esporádica o hereditaria. La secundaria se asocia a vasculitis, enfermedad de Fabry, osteopetrosis, desnutrición, antibióticos como los macrólidos y tóxicos como el tolueno. Las manifestaciones clínicas en ambas se pueden observar desde el lactante e incluyen retraso del crecimiento corporal, hiporexia, náuseas y vómitos. El diagnóstico de la ATR es difícil debido a que existen diversas causas de acidosis metabólica. Por ello, el diagnóstico definitivo de ATR requiere de su confirmación mediante una prueba que demuestre la incapacidad para la acidificación urinaria. Actualmente la prueba recomendada para dicho fin es la de acidificación urinaria con furosemida. El objetivo del presente estudio es determinar el número real de casos de ATR distal (ATRd) mediante la aplicación de la prueba de acidificación urinaria con furosemida en pacientes del HEP con diagnóstico previo o de sospecha de acidosis metabólica hiperclorémica de anión gap conservado.

**METODOLOGÍA:** Se incluyeron pacientes captados en la consulta externa de nefrología con sospecha o diagnóstico previo de ATRd en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 a enero de 2018 a los cuales se les realizó prueba de acidificación urinaria con furosemida, la información adicional se recabó del expediente clínico. **RESULTADOS.** En el periodo comprendido entre enero de 2016 a enero de 2018 se realizaron un total de 11 pruebas de acidificación urinaria a pacientes que se captaron en la consulta externa de nefrología del Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas. Los pacientes seleccionados fueron 8 femeninos y 3 masculinos previamente diagnosticados con ATRd y tratados con bicarbonato de sodio o citrato sódico. El tratamiento alcalinizante fue suspendido dos días previos a la prueba. Se recabaron datos adicionales del expediente clínico como signos y síntomas, edad, peso y talla del paciente, gasometría venosa, electrolitos séricos y citratos en orina. En 7 pacientes (63.6%) se confirmó el diagnóstico de ATRd al obtenerse una prueba positiva y en 4 pacientes (36.4%) se descartó el diagnóstico de ATRd al resultar negativa la prueba. Se detallan las características de los pacientes conformados. **CONCLUSIONES:** Es esencial llevar a cabo la prueba de acidificación urinaria con furosemida en pacientes con sospecha clínica de ATRd para confirmar el diagnóstico ya que de acuerdo a la literatura revisada y a los resultados obtenidos se considera a ésta prueba como un auxiliar diagnóstico útil en el abordaje de esta patología.

## MARCO TEÓRICO

### 1.1 DEFINICION

La acidosis tubular renal (ATR) es la alteración fisiopatológica del metabolismo ácido-base que se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica ocasionada por la pérdida renal de bicarbonato en el túbulo proximal de la nefrona (ATR proximal o tipo 2) o por la reducción de la excreción tubular renal de hidrogeniones (ATR distal o tipo 1) y la ATR hiperkalémica (tipo 4), anteriormente se utilizaba el término ATR tipo 3 para definir a los niños con ATR distal tipo 1, que en el lactante presenta también pérdida proximal de bicarbonato en la orina sin embargo debido a que ésta pérdida es transitoria se ha eliminado esta categoría.<sup>1,2</sup>

Otra definición nos menciona que la acidosis tubular renal es la disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base, con función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular. De acuerdo a esto, se excluyen las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, aunque algunas causas de acidosis tubular renal (ATR), con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal<sup>3</sup>

En México se desconoce la incidencia de ATR, principalmente debido a la falta de un registro de enfermedades renales. Algunos autores han informado una prevalencia de 35 casos por cada 10,000 expedientes de hospitales como el Instituto Nacional de Pediatría<sup>(4)</sup> Sin embargo, no se mencionó la metodología utilizada para realizar el diagnóstico, ni se muestran los parámetros bioquímicos de los pacientes. Citando al resto del mundo, en España, se cuenta con una población de 45 millones de habitantes en donde se han registrado únicamente 50 casos con ATR hereditaria, de estos, solamente 20 son españoles. En la mayoría de los países europeos la incidencia es también poco frecuente. Los estudios genéticos estiman una relación de aproximadamente 1 caso por millón de habitantes en el Reino Unido y en Francia. La población con ATRd se concentra sobre todo en los inmigrantes de origen árabe.<sup>4</sup>

Teniendo en cuenta la baja frecuencia de esta patología a nivel mundial, en los últimos años se ha encontrado un incremento notorio en el diagnóstico de esta patología en nuestro país. Esto probablemente debido a diversas causas como errores en el análisis de la fisiopatología

involucrada en los diferentes tipos de ATR, a la falta de detección de la enfermedad primaria causante de la ATR, así como a errores en el diagnóstico y a la falta de pruebas para confirmar el diagnóstico.<sup>4,5</sup>

En condiciones fisiológicas, el espacio extracelular se mantiene con un pH alcalino con una brecha estrecha,  $\text{pH } 7.40 \pm 0.5$  que indica una escasa presencia de hidrogeniones libres en dicho espacio corporal ( $[\text{H}^+]$ :  $0.0000000398 \text{ mmol/l}$ ) a pesar de la abundante cantidad de hidrogeniones que se producen diariamente en el organismo, el equilibrio ácido-base se mantiene gracias a la capacidad renal de eliminación de los mismos<sup>4</sup>.

La principal fuente de producción de  $\text{H}^+$  orgánicos deriva de la dieta proteica y, por ende, del metabolismo de los aminoácidos, particularmente de la leucina, la isoleucina, la metionina y la lisina, así como de la formación de hidroxapatita a partir de los depósitos de calcio y de fosfato durante el crecimiento óseo en la edad pediátrica<sup>4</sup>. La producción de hidrogeniones en los niños es de 2 a 3 mmol/kg/día. Con el objeto de lograr el equilibrio ácido-base, la eliminación de hidrogeniones debe igualar a la velocidad de producción, lo cual ocurre durante la regulación fina en los túbulos colectores. Ahora bien, para que los riñones excreten esa abundante cantidad de hidrogeniones en su forma libre se necesitaría reducir el pH urinario a 1.5, lo cual no ocurre porque se ocasionaría un daño irreparable a los tejidos del tracto urinario. En cambio, en condiciones fisiológicas, la orina mantiene un pH ácido estable (de 5.5 a 6.5) ya que los hidrogeniones libres se unen a moléculas amortiguadoras de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) para luego formar amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) y excretarse por esta vía. Además, los hidrogeniones libres se unen a fosfatos (para formar ácido fosfórico) y sulfatos (para formar ácido sulfúrico). La medición en la orina de los dos últimos se denomina acidez titulable.<sup>3,4</sup>

## **1.2 REGULACION RENAL DEL EQUILIBRIO ACIDO BASE**

Para comprender la fisiopatología de la ATR, se revisará brevemente la participación renal en la regulación del equilibrio ácido base. Los riñones realizan cuatro funciones:

- a) Reabsorción del bicarbonato filtrado;
- b) Eliminación del exceso de bicarbonato durante alcalosis metabólica;
- c) Eliminación de ácidos no volátiles con regeneración del bicarbonato consumido;



d) Eliminación de los aniones o cationes orgánicos no metabolizables que se acumulan después de la sobrecarga de ácidos o bases fijos.<sup>3, 4,5,6</sup>

### 1.3 REABSORCIÓN DE BICARBONATO.

En un adulto, se filtran aproximadamente 4300 mEq de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) por día; el 85% se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal; 10 a 15% en la porción ascendente gruesa del asa de Henle y una pequeña cantidad en el túbulo colector<sup>4, 6</sup>. En condiciones normales, prácticamente todo el bicarbonato es reabsorbido y no se excreta en la orina. El ion  $\text{H}^+$  es secretado a la luz por el intercambiador  $\text{Na}^+ \times \text{H}^+$  (NHE3) y en menor proporción por la bomba  $\text{H}^+$  ATPasa; el  $\text{H}^+$  se une al  $\text{HCO}_3^-$  filtrado y forma ácido carbónico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) que se transforma por la anhidrasa carbónica luminal (tipo IV) en agua ( $\text{H}_2\text{O}$ ) y bióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ); éste se difunde al interior de la célula donde es hidratado por la anhidrasa carbónica citosólica (tipo II) para formar  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , que se disocia en un ion  $\text{H}^+$  y un ion  $\text{HCO}_3^-$ ; el  $\text{H}^+$  es secretado y el  $\text{HCO}_3^-$  sale de la célula por medio de un co-transporte con sodio (NBC-1) o por un intercambiador  $\text{Cl}^- \times \text{HCO}_3^-$ . La reabsorción de bicarbonato normalmente tiene una capacidad máxima llamada  $T_m$  que determina el umbral plasmático de bicarbonato y mantiene la concentración plasmática de bicarbonato en límites normales; cuando el  $\text{HCO}_3^-$  en el plasma aumenta, es excretado para disminuir su concentración hasta alcanzar la normalidad. Varios factores regulan la reabsorción de bicarbonato, los principales son: la acidosis metabólica o respiratoria, la angiotensina II, la hipokalemia y el furosemide aumentan la reabsorción mientras que la amilorida y la alcalinización del espacio peritubular la disminuyen.<sup>4</sup>

### 1.4 ELIMINACIÓN DE ÁCIDOS NO VOLÁTILES Y REGENERACIÓN DE BICARBONATO.

Durante el metabolismo, se producen ácidos de dos tipos: los volátiles que se eliminan por los pulmones como el  $\text{CO}_2$  y los fijos o no volátiles que son amortizados por los sistemas buffer consumiendo  $\text{HCO}_3^-$ . En los niños, dependiendo del tipo de dieta, la producción diaria de ácido fijo es de 1 a 3 mEq/Kg. Estos ácidos se eliminan por secreción tubular; casi todos los segmentos tubulares lo hacen, aunque la secreción más importante se efectúa por las células "A" intercaladas del túbulo colector.<sup>4,6</sup>

En el interior de la célula se producen  $H^+$  y  $HCO_3^-$  en forma semejante a lo que ocurre en la célula proximal; el  $H^+$  es secretado por la  $H^+$  ATPasa y en menor proporción por la  $H^+$   $K^+$  ATPasa; en la luz, el  $H^+$  es amortizado por el amoníaco ( $NH_3$ ) para formar ion amonio ( $NH_4^+$ ) y por buffers urinarios; el más importante es el fosfato difásico ( $HPO_4^{2-}$ ) para formar fosfato monovalente ( $H_2PO_4^-$ ), otros buffers urinarios con menor participación, son la creatinina y los uratos; el  $H^+$  excretado por los buffers urinarios recibe el nombre de acidez de titulación. El bicarbonato sale de la célula por el lado basolateral por medio del intercambiador  $HCO_3^- - x Cl^-$  (AE1).<sup>4,6</sup>

Por cada  $H^+$  secretado, se forma una nueva molécula de  $HCO_3^-$ ; la diferencia con la célula proximal es que el ion  $H^+$  no es captado por el bicarbonato y no se difunde nuevamente a la luz.<sup>4</sup>

El amonio es producido en la célula tubular proximal a partir de la glutamina; en este proceso se forman bicarbonato y amonio; este último es secretado en el túbulo proximal y reabsorbido en la porción ascendente gruesa del asa de Henle; se difunde al intersticio medular por el sistema multiplicador de contracorriente y finalmente es secretado por el túbulo colector.<sup>4,6</sup>

El fosfato proviene del fosfato filtrado que no es reabsorbido. La excreción neta de ácido por el riñón (ENA) se mide por la fórmula:  $ENA = \text{Amonio} + \text{acidez titulable} - \text{bicarbonato}$ . En condiciones normales es igual al ácido fijo producido; en un adulto la excreción diaria de ácido sería:  $40 + 30 - 0 = 70$  mEq de  $H^+$  y se forma la misma cantidad de nuevo  $HCO_3^-$ . En la acidosis metabólica, la excreción de ácido aumenta sobre todo por el incremento de la amoniogénesis y la excreción de amonio.

La secreción de iones  $H^+$  es influida por la reabsorción de sodio en las células principales del túbulo colector ya que esta reabsorción produce electro-negatividad luminal que favorece la secreción del  $H^+$ . En estados de deficiencia o resistencia de aldosterona, disminuye la secreción de protones y ocasiona acidosis distal<sup>4</sup>

## 1.5 CLASIFICACIÓN

La clasificación de la ATR ha sufrido cambios a través del tiempo y en la actualidad se denomina ATR tipo 1 o distal (ATRd) cuando no ocurre la excreción de hidrogeniones y, por

lo tanto, la reabsorción tubular renal de  $\text{HCO}_3^-$ . El defecto se localiza en el túbulo colector, colector inicial, cortical y medular externo.<sup>5,7</sup>

La ATR tipo 2 se caracteriza por la reducción en reabsorción de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) en el túbulo proximal (ATR<sub>p</sub>). La clasificación es confusa, ya que, por lógica de los eventos fisiológicos involucrados, la ATR tipo 1 debería implicar al túbulo proximal y la ATR tipo 2 a la nefrona distal. Sin embargo, por secuencia cronológica, la primera forma de ATR que se describió fue la distal (ATR<sub>d</sub>), por lo que se denomina tipo 1.

La ATR tipo 3 consiste en la combinación de defectos de reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  - tanto en el túbulo proximal como en el distal. La ATR tipo 4 o ATR<sub>d</sub> con hiperkalemia se presenta debido a la resistencia al efecto de la aldosterona o a un déficit de esta hormona.<sup>7,8</sup>

En resumen, la clasificación actual considera tres tipos de ATR:

- a) Tipo 2 ó acidosis tubular proximal (ATR<sub>p</sub>), que obedece a la pérdida de bicarbonato por los riñones por un defecto en la reabsorción tubular proximal del mismo
- b) ATR tipo 1 ó acidosis tubular distal (ATR<sub>d</sub>), también denominada ATR tipo clásica, que ocurre por una falla en la excreción de hidrogeniones en los túbulos distales y colectores; y por último
- c) la ATR tipo 4 ó ATR<sub>d</sub> con hiperkalemia, que se presenta por alteraciones en el metabolismo de la aldosterona<sup>7,8,9</sup>

## 1.6 ETIOLOGIA

### 1.6.1 ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL

Alrededor de 75 a 80% del bicarbonato filtrado es normalmente reabsorbido y por consiguiente “devuelto” a la sangre por el túbulo proximal de la nefrona.<sup>7</sup> Si la capacidad de reabsorción de este segmento de la nefrona se reduce (como se observa en la ATR proximal primaria y el síndrome de Fanconi), ocurriría la liberación aumentada de bicarbonato a los segmentos distales de la nefrona, la cual sobrepasa las posibilidades de reabsorción de los mismos, ocurriendo bicarbonaturia y desarrollo de acidosis metabólica. La contracción de volumen hídrico intracelular induce mayor reabsorción de cloro, por lo que se desarrolla acidosis metabólica de tipo hiperclorémico.<sup>7,8,9</sup>

## A) CAUSAS

En la ATR proximal, denominada también tipo 2, se incluyen las formas primarias que incluyen las variantes hereditarias y esporádicas y por otro lado las formas secundarias. Las formas primarias son muy raras en niños. La mayor parte de los casos se observan como parte del síndrome de Fanconi.

Se han descrito las variantes autosómica dominante y autosómica recesiva en algunas familias de pacientes con ATR proximal. Las variantes autosómica dominante se han descrito solo en un número reducido de familias afectadas <sup>7,9</sup>.

La variante recesiva se asocia a retardo mental y alteraciones oculares y es causada por un defecto en el cotransportador Na-HCO<sub>3</sub>, este transportador permite la salida del ion bicarbonato conjuntamente con iones de sodio de la célula tubular a la circulación sanguínea peritubular renal. El gen SLC 4.44 que codifica para el NBCL, se encuentra localizado en el cromosoma 4.

Los niños afectados con esta variante autosómica recesiva presentan además de la ATR proximal, talla baja, glaucoma cataratas, queratopatía en banda, retraso psicomotor, calcificaciones en los ganglios basales e hiperamilasemia. Las alteraciones anteriores se manifiestan debido a que además de su expresión en el túbulo renal proximal de la nefrona, el cotransportador NBCL también se encuentra presente en las estructuras oculares, cerebro y páncreas. <sup>7</sup>

Los pacientes con osteoporosis relacionada con la deficiencia de la anhidrasa carbónica II presentan tanto ATR proximal como distal, ya que la anhidrasa carbónica II es importante para la reabsorción tubular renal del bicarbonato y para la secreción de ion hidrógeno. Por esta razón se ha denominado acidosis tubular renal mixta.

En el túbulo proximal de la nefrona, la anhidrasa carbónica II citosólica proporciona de forma continua ion hidrógeno intracelular para su secreción hacia la luz tubular y por otro lado ion bicarbonato para su extrusión a través de la membrana basolateral hacia la circulación; ambos iones derivan del CO<sub>2</sub> y agua.

También se ha descrito el cuadro de ATR proximal en pacientes con síndrome de Leigh y leucodistrofia metacromática.

*Las variantes esporádicas*, llamadas también aisladas, pueden ser persistentes o transitorias. La *variante transitoria* se manifiesta habitualmente en el lactante y predomina en pacientes varones. Los pacientes afectados presentan talla baja y episodios repetidos de vómitos y deshidratación.

El tratamiento indicado es con soluciones alcalinizantes y la alteración desaparece después de varios años. Se ha considerado que en estos niños se presenta inmadurez del transportador NBCL, la cual persiste más allá del periodo neonatal, pero se corrige la alteración espontáneamente años después.

También se ha observado el desarrollo de ATR proximal en lactantes con cardiopatías cianógenas y accidentes vasculares renales.

Las causas secundarias de ATR proximal incluyen el síndrome de Fanconi y sus diversas etiologías, otras enfermedades como el síndrome nefrótico, pos-trasplante renal, drogas e inhibición de la anhidrasa carbónica. La acetazolamida y algunos medicamentos anticonvulsivantes, como el topiramato, inducen el cuadro de ATR proximal al inhibir la acción de la anhidrasa carbónica IV. <sup>7, 9, 10, 11</sup>

La anhidrasa carbónica IV se localiza en las membranas apical o luminal y basolateral de las células del túbulo proximal y rama gruesa ascendente del asa de Henle. En la membrana basolateral se facilita la salida del ion bicarbonato de la célula tubular. <sup>9</sup>

#### *B) MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HALLAZGOS DE LABORATORIO.*

La ATR proximal se manifiesta habitualmente en lactantes, principalmente con retraso del crecimiento corporal, lo cual, comúnmente se relaciona con la menor ingesta dietética por la presencia de hiporexia acentuada, náuseas y vómitos persistentes. Es más frecuente la presencia de poliuria. <sup>7</sup>

Los exámenes de laboratorio muestran característicamente acidosis metabólica: pH en sangre arterial igual o por debajo de 7.30 y bicarbonato en sangre arterial inferior a 21 mEq/L; se evidencia además hipercloremia, lo cual condiciona el hallazgo de hiato aniónico en límites normales (entre 8 a 16 mEq/L) e hipokalemia leve, también se puede examinar el contenido

de CO<sub>2</sub> total en sangre venosa (valor normal de 21 a 30 mEq/L) para documentar el descenso de la concentración de bicarbonato en sangre.

El pH urinario puede encontrarse por debajo de 5.5. Habitualmente no se observan alteraciones de las concentraciones en el suero de calcio, fosfato ni vitamina D.

Para determinar la capacidad del riñón para reabsorber el bicarbonato filtrado deberá realizarse la determinación de la fracción excretada de bicarbonato. Esta prueba debe realizarse después de que la concentración de bicarbonato en el suero se ha normalizado, posteriormente de haber iniciado el tratamiento con soluciones alcalinizantes. Normalmente los valores de la FE son menores a 5%, en cambio en los pacientes con ATR proximal, este valor habitualmente se encuentra entre 12 a 15% <sup>7, 9, 11</sup>

### 1.6.2 ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (ATRD)

La ATR distal denominada también clásica o tipo 1 se caracteriza por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica e hipokalemia con incapacidad para reducir el pH urinario a valores inferiores a 6.0 debido a un defecto en los transportadores implicados en la eliminación de los hidrogeniones en la orina y la asociada a regeneración del bicarbonato. <sup>1, 5, 7</sup> Puede ser primaria, la cual se presenta principalmente en niños pequeños y puede ser esporádica o hereditaria; puede ser secundaria a vasculitis, enfermedad de Fabry, osteopetrosis, desnutrición, antibióticos como los macrólidos y tóxicos como el tolueno.<sup>7</sup>

A este respecto cuando se altera la capacidad de la nefrona distal para reducir el pH urinario, se presentan diversas consecuencias metabólicas:

- a) El bicarbonato que escapa la reabsorción del túbulo proximal no es reabsorbido ocurriendo bicarbonaturia a pesar de la acidosis.
- b) Se reduce la secreción tubular renal de amonio y ácidos titulables.
- c) Ocurre hipokalemia debido a la presencia de aniones no reabsorbibles (bicarbonato, sulfatos) en la nefrona distal, que promueve la secreción excesiva de potasio.
- d) Ocurre acidosis metabólica de tipo hiperclorémica, debido a que la contracción de espacio extracelular induce mayor reabsorción tubular renal de cloro <sup>1, 7, 9, 10</sup>



## A) CAUSAS

Las causas de la ATR distal incluyen tanto la forma denominada esporádica persistente como las formas genéticas asociadas a enfermedades hereditarias autoinmunes y túbulo-intersticiales renales: asimismo, enfermedades que se acompañan de hipercalciuria y nefrocalcinosis y por efecto de medicamentos y tóxicos.<sup>1,7</sup>

La enfermedad puede ser transmitida con carácter autosómico dominante o autosómico recesivo. *En la variante dominante* se ha observado defecto del gen SLC4A1 ubicado en el cromosoma 17, el cual codifica la acción del intercambiador Cl/HCO<sub>3</sub> que está localizado en la superficie basolateral de las células intercaladas alfa y en los eritrocitos, y permite la salida del ion bicarbonato hacia la sangre de los capilares peritubulares en intercambio con el cloro. Las mutaciones del gen SLC4A1 también causan esferocitosis, ovalocitosis y anemia hemolítica, enfermedades autosómicas dominantes y hereditarias.

En la *variante autosómica recesiva* de la ATR distal se han implicado dos genes: ATP6V1B1 y ATP 6V 0A4, los cuales codifican las subunidades B1 y A4 de la H-ATPasa ubicada en la membrana apical de las células tubulares renales intercambiadas que participan en la transferencia de los hidrogeniones a la orina<sup>1, 7, 11, 12</sup>

Se ha observado que los niños con esta variante presentan un cuadro clínico más grave con retraso importante del crecimiento, acidosis metabólica e hipokalemia acentuadas y tendencia a la depleción de volumen intravascular; puede observarse además, desarrollo precoz de nefrocalcinosis con compromiso de la función renal. Finalmente, en la mayor parte de los casos puede observarse sordera neurosensorial de carácter progresivo<sup>1, 7, 11</sup>

### *B) MANIFESTACIONES CLÍNICAS*

Las manifestaciones clínicas se pueden observar desde la infancia con retraso del crecimiento corporal, hiporexia, náuseas y vómitos en algunos casos, concomitantemente con un cuadro grave de acidosis metabólica e hipokalemia acentuada. Se ha observado el desarrollo de rabdomiólisis en niños con ATR distal e hipokalemia grave. El cuadro de acidosis grave en los niños pequeños se debe a que además del defecto para acidificar la orina, en estas edades se observa pérdida adicional de bicarbonato con fracción excretada de bicarbonato que puede alcanzar valores de 5 a 15% <sup>1,7,11,12</sup>

La acidosis metabólica crónica altera la mineralización ósea, lo cual conduce al desarrollo de raquitismo en el niño y osteomalacia en el adulto.

### *C) HALLAZGOS DE LABORATORIO.*

La alteración de la secreción del ion hidrógeno en la nefrona distal conduce a reducción de la excreción de amonio y ácidos titulables en la orina con aumento de la excreción de bicarbonato, lo que conduce al estado de acidosis metabólica. Se ha mencionado que la característica principal de la ATR distal clásica o tipo 1 es la incapacidad del riñón para reducir el pH de orina por debajo de 6.0 en presencia de acidosis sistémica.

En estos casos de acidosis metabólica con hiato aniónico plasmático normal es útil calcular el hiato aniónico urinario. De esta manera el hiato aniónico urinario puede ser utilizado como una estimación indirecta de la excreción de amonio, el cual habitualmente se excreta como cloruro de amonio

En los pacientes con acidosis metabólica a causa de ATR distal, la acidemia se debe principalmente a la excreción deficiente de los iones hidrógeno y amonio en estos casos, el hiato aniónico urinario da valores positivos, es decir la suma de sodio y potasio es mayor a la concentración de cloro

En la ATR distal, la acidosis se relaciona además con pérdida significativa de sodio a nivel renal, lo anterior conduce a un aumento de la secreción de renina y aldosterona, lo cual agrava la hipokalemia. La pérdida renal de sodio y la tendencia a la hipovolemia son más acentuados en pacientes que presentan, además, nefrocalcinosis

Por otro lado la acidosis crónica se asocia a un incremento de la reabsorción de citrato a nivel del túbulo renal proximal con el fin de contribuir a amortiguar la acidosis <sup>1, 7, 11,12</sup>.

Lo anterior conduce a menor disponibilidad de citrato a nivel tubular distal, a su vez, la hipocitraturia induce incremento de la excreción urinaria de calcio. Asimismo a medida que las reservas del amortiguador bicarbonato son utilizados para compensar la acidosis metabólica crónica, ocurre la liberación de hidroxapatita del hueso. Para liberar iones hidroxilo y calcio y amortiguar la acidosis metabólica. Esto también condiciona hipercalciuria, lo cual favorece el desarrollo de nefrocalcinosis y nefrolitiasis en estos pacientes. En algunos pacientes con ATR distal, sobre todo en las formas genéticas, la hipercalciuria puede no presentarse en las etapas iniciales de la enfermedad.

Deberá realizarse un estudio ultrasonográfico renal con el fin de descartar la presencia de nefrocalcinosis. <sup>1, 7, 11,12</sup>

### 1.6.3 ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERKALÉMICA

La ATR hiperkalémica o tipo IV se caracteriza por el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica de grado leve a moderado, asociada a hiperkalémia. Los pacientes afectados mantienen la capacidad del riñón para reducir el pH urinario por debajo de 5.5.

#### A) CAUSAS

La ATR hiperkalémica tipo 4 se observa en enfermedades que se acompañan de deficiencia de aldosterona o resistencia a su acción en órganos blanco <sup>(1)</sup>.

En estos casos, la hiperkalémia resultante del defecto de acción de la aldosterona induce la reducción de la producción del ion amonio en el túbulo proximal de la nefrona; además, el potasio compete con el ion amonio por el transportador  $\text{Na}^+ / 2\text{Cl} / \text{K}$  en la rama ascendente del asa de Henle, reduciendo así el gradiente medular del ion amonio.

La hiperkalémia también disminuye el ingreso del ion amonio desde el intersticio medular hacia el interior de las células de los túbulos colectores medulares, por su efecto sobre la secreción de ion potasio a través de la  $\text{Na}^+ - \text{K} - \text{ATPasa}$  ubicada en la parte basolateral de la membrana celular tubular

El efecto neto de esta acción es la disminución de la excreción urinaria de ion amoniaco y ácidos titulables, con desarrollo de acidosis metabólica

### *B) MANIFESTACIONES CLÍNICAS.*

Las manifestaciones clínicas se relacionan directamente con la enfermedad de fondo causante de la alteración del equilibrio ácido-base <sup>1, 7,10</sup>

### *C) HALLAZGOS DE LABORATORIO*

Se ha mencionado que el grado de acidosis metabólica habitualmente es de leve a moderado. También un hecho característico el hallazgo de hiperkalémia. Aunque en estos pacientes también ocurre la reducción de la excreción urinaria de amoniaco y ácidos titulables, habitualmente sí se puede acidificar la orina, observándose pH menor de 6.0 <sup>1, 7,10</sup>

#### *1.6.4 ALTERACIONES ACIDO-BASE*

En este rubro consideraremos a:

- Acidosis metabólicas con anion gap elevado
- Acidosis metabólicas con anion gap normal (hiperclorémica)

Acidemia se define como una disminución en el pH sanguíneo (o un incremento en la concentración de H<sup>+</sup>) y alcalemia como una elevación en el pH sanguíneo (o una reducción en la concentración de H<sup>+</sup>). Acidosis y alcalosis se refieren a todas las situaciones que tienden a disminuir o aumentar el pH, respectivamente <sup>13,14</sup>

Estos cambios en el pH pueden ser inducidos en las concentraciones plasmáticas de la pCO<sub>2</sub> o del bicarbonato. Las alteraciones primarias de la pCO<sub>2</sub> se denominan acidosis respiratoria (pCO<sub>2</sub> alta) y alcalosis respiratoria (pCO<sub>2</sub> baja). Cuando lo primario son los cambios en la concentración de CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> se denominan acidosis metabólica (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> bajo) y alcalosis metabólica (CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup> alto). <sup>13</sup> Con sus respectivas respuestas metabólicas y respiratorias que intentan mantener normal el pH. La compensación metabólica de los trastornos respiratorios tarda de 6 a 12 horas en empezar, y no es máxima hasta días o semanas después, y la compensación respiratoria de los trastornos metabólicos es más rápida, aunque no es máxima hasta 12-24 horas<sup>13</sup>

### - Acidosis Metabólica

Se debe al aumento de la  $[H^+]$  bien por aumento exógeno o endógeno de ácido, por disminución de la excreción de  $H^+$ , por pérdidas anormales de bicarbonato o bien por una mezcla de los factores anteriores. Las acidosis respiratorias se dividen según la presencia o ausencia del anion gap aumentado <sup>15</sup>.  $Anion\ gap = [Na^+] - ([Cl^-] + [CO_3H^-])$

El anion gap es la diferencia entre los aniones plasmáticos que habitualmente no se miden (proteínas, sulfatos, fosfatos y ácidos orgánicos como lactato y piruvato) y cationes plasmáticos que habitualmente no se miden ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ). El anion gap normal es entre 8 - 12 mEq/l. El incremento del anion gap puede producirse por el aumento de los aniones no medidos (administración de soluciones que contengan albúmina, administración de carbenicilina, sulfatos, fosfatos) o bien por un descenso de los cationes no medidos (magnesio, calcio, potasio). <sup>14,15</sup>

El anion gap bajo puede encontrarse en situaciones con disminución de los aniones no medidos (la hipoalbuminemia reduce 2.5 mEq/l el anion gap por cada 1g/dl de disminución de la albúmina, o aumento de los cationes no medidos tales como la hiperkalemia, la hipercalcemia, la hipermagnesemia, intoxicación por litio, mieloma múltiple, artritis reumatoide). Un anion gap excesivamente bajo puede reflejar artefactos del laboratorio como se ve en la hipernatremia, intoxicación por bromo o fármacos que contengan bromo como la piridostigmina, y la hiperlipemia marcada. En estas situaciones el paciente puede no tener el anion gap alto en situaciones que habitualmente lo producen. <sup>16,17</sup>

#### 1.6.4.1 ACIDOSIS METABÓLICAS CON ANION GAP ELEVADO.

##### A) FISIOPATOLOGIA

El anión gap elevado en pacientes con insuficiencia renal es un hallazgo tardío y refleja una reducción importante en la velocidad del filtrado glomerular. Si la función glomerular y tubular declinan en paralelo se produce una acidosis metabólica con anion gap elevado, sin embargo, si es más predominante la disfunción tubular ocurre una acidosis metabólica sin anión gap elevado. Cuando la velocidad de filtrado glomerular cae por debajo de 20 a 30

ml/min, las sustancias aniónicas que normalmente son filtradas (incluyendo sulfatos y fosfatos) son retenidas. Por tanto la capacidad de los túbulos para secretar hidrogeniones no se relaciona necesariamente con la retención de aniones no medidos. Aunque el anión gap puede ser normal o estar aumentado, generalmente es raro que esté por encima de 23 mEq/l y el bicarbonato por encima de 12 mEq/l en pacientes con insuficiencia renal no complicada. Es necesario buscar un segundo desorden del equilibrio ácido-base cuando la concentración de anión gap es más alto o de bicarbonato más bajo de las cifras indicadas <sup>12,13</sup>

#### 1.6.4.2 ACIDOSIS METABÓLICAS CON ANION GAP NORMAL (HIPERCLORÉMICAS)

El descenso de bicarbonato plasmático es reemplazado por un aumento del nivel de cloro plasmático para mantener la electroneutralidad <sup>18</sup>

##### A) FISIOPATOLOGIA

###### - POR ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDOS Y CLORO

Las soluciones de aminoácidos son una fuente común de ácido clorhídrico (HCl). La generación de acidosis metabólica es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal. La administración oral de colestiramina, que es una resina de intercambio iónico no absorbible empleada en el manejo de la hipercolesterolemia, e intercambia su cloro por el bicarbonato endógeno, produciendo acidosis metabólica <sup>18, 19,20</sup>

###### - PÉRDIDAS DE BICARBONATO

##### PÉRDIDAS DE BICARBONATO GASTROINTESTINALES.

El contenido intestinal es alcalino con respecto a la sangre, puesto que el bicarbonato se añade por las secreciones pancreáticas y biliares y el bicarbonato se intercambia por cloro a nivel del íleon y colon. La acidosis metabólica más frecuente por pérdidas gastrointestinales de bicarbonato es la producida por una diarrea severa, menos frecuentes son las producidas por las fístulas pancreáticas, biliares. En la uretero-sigmoidostomía se excreta  $\text{ClNH}_4$  por la orina hacia el colon, con el intercambio de HCl por bicarbonato



## PÉRDIDAS DE BICARBONATO RENALES

Nos puede resultar útil calcular el anion gap urinario ( $GAP\ U = (Na + K) - Cl$ ), es una medida indirecta del  $NH_4^+$  urinario, catión no medido. En los sujetos normales el GAP U es cercano a 0. En las acidosis metabólicas de causa extrarrenal, se incrementa la acidificación renal con valores muy negativos y si la causa es renal tiene valores muy positivos<sup>18, 19,20</sup>

### 1.6.4.3 PRUEBA DE LA ACIDIFICACIÓN URINARIA

La existencia de un defecto de acidificación distal debe sospecharse si la concentración plasmática de  $HCO_3^-$  está disminuida ( $< 20\ meq/l$  en el niño y  $< 18\ meq/l$  en el lactante) y el pH urinario es superior a 5.5, por lo contrario, si el pH urinario es inferior a 5.3, la existencia de dicho defecto es poco probable<sup>21</sup> Una forma de estimular la capacidad de acidificación es logrando que en la luz del túbulo colector exista una elevada concentración de un anión como cloro. Esto se consigue tras la administración de furosemida.<sup>21</sup>

Esta prueba se utiliza para el diagnóstico de la acidosis tubular renal, enfermedad metabólica que tiene su origen en la incapacidad del riñón para excretar ácidos<sup>21,22</sup>

Su empleo es especialmente útil para descartar un defecto de acidificación renal distal. Tras vaciar la vejiga, se administra 1 mg/kg de furosemida por vía oral. Se recogen por separado las orinas emitidas en las cuatro horas siguientes en las que se mide el pH; el más bajo se suele observar en la tercera o la cuarta orinas.

En algunos casos, los pacientes pueden tener mareos por descenso de la tensión arterial. Si el pH urinario es menor de 5.35, prácticamente se descarta la existencia de una acidosis tubular distal<sup>21, 22,23</sup>

Se ha demostrado que algunos pacientes con prelitiasis (hipercalciuria idiopática) no acidifican adecuadamente con este estímulo sin ser portadores de una ATRd<sup>21</sup>

La prueba de acidificación realizada con estímulo de furosemida fue descrita en 1968 por Puschett y Goldberg. Este diurético ejerce su efecto inhibiendo el cotransportador Na-K-2Cl de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, en el túbulo colector cortical, favorece la secreción de  $H^+$  y  $K^+$  al generar una elevada electronegatividad luminal<sup>24</sup> En situaciones

normales se ejerce una acción que favorece la acidificación urinaria, sin embargo en pacientes con ATR, el defecto en la secreción de  $H^+$  origina la presencia de orinas alcalinas <sup>24</sup>

#### *A) FUROSEMIDA*

La furosemida es un diurético del asa que produce una diuresis de instauración rápida y corta duración <sup>25,26</sup>. La furosemida bloquea el sistema de cotransporte de  $Na+K+2Cl^-$ , localizado en la membrana de la célula luminal de la rama ascendente del asa de Henle: la eficacia de la acción salurética de la furosemida, por consiguiente, depende del fármaco que llega a los túbulos a través de un mecanismo de transporte de aniones.

La acción diurética resulta de la inhibición de la resorción de cloruro sódico en este segmento del asa de Henle <sup>25, 26,27</sup>

Los efectos secundarios de la excreción aumentada de sodio son el incremento de la excreción de orina (debido al agua unida por ósmosis) y el incremento de la secreción de potasio del túbulo distal. La excreción de iones calcio y magnesio también resulta aumentada <sup>26, 27,28</sup>

#### *B) DATOS ADICIONALES DE IMPORTANCIA.*

La acidosis metabólica es un pH en sangre  $<7.32$  y bicarbonato sérico, que corresponden a  $-2SD$  (desviaciones estándar) 18.6 mEq/l de 1 a los 3.5 años; 19.9 mEq/l de los 3.5 a los 5.4 años y 20.7 mEq/l de los 5.5 a los 12 años de edad. La hipercloremia se definió como valores  $> 107$  mmol/l y la hipokalemia con valores  $< 3.5$  mmol/l. Con base a los criterios de Stapleton Y Kroovand el diagnóstico de hipocitraturia se realiza cuando el valor de la relación citrato/creatinina era menor a 400mg/g. El anión gap se considera normal en los rangos de 8 – 16mEq/l. El anión gap delta significativo para acidosis metabólica hiperclorémica se encuentra en rangos menores a 1. <sup>21, 22,23</sup>

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, existen pacientes con diagnóstico de acidosis tubular renal distal, diagnosticados mediante criterios clínicos y bioquímicos, sin embargo, se carece de una prueba diagnóstica específica. Existen en la literatura pruebas de exploración funcional de la acidificación urinaria distal, entre ellas, la prueba de acidificación con estímulo de furosemida. En el presente trabajo se plantea investigar ¿cuál es el número real de pacientes con diagnóstico de acidosis tubular renal distal confirmados mediante la prueba de acidificación urinaria con estimulación de furosemida en el Hospital de especialidades pediátricas?

## III. JUSTIFICACIÓN

Según estudios realizados en otras instituciones del país en los últimos años se ha observado sobre-diagnóstico de acidosis tubular renal distal (ATRd), lo cual ha motivado a realizar estudios para confirmar o descartar esta patología y cuyos resultados han demostrado que efectivamente un número muy bajo de casos resultaron positivos al someterlos a la prueba de acidificación urinaria con furosemida. De igual manera, en el HEP se realizaron pruebas de acidificación urinaria con la finalidad de confirmar o descartar el diagnóstico de ATRd en pacientes con diagnóstico previo o sospecha, que acudieron a la consulta externa de nefrología desde el mes de Enero 2016 a Enero de 2018.

## IV. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo General

Determinar el número real de casos de ATRd con la prueba de acidificación urinaria con furosemida en pacientes con diagnóstico previo o sospecha de acidosis metabólica hiperclorémica de anión gap conservado en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas.

### 4.2 Objetivos Específicos:

- Definir la utilidad de la prueba de acidificación urinaria con furosemida para auxiliar diagnóstico en pacientes en quienes se sospecha de ATRd.

- Determinar la relación que existe entre los pacientes con defectos en la acidificación urinaria y la presencia de hipocitraturia.
- Analizar la utilidad de obtener el anion gap delta para confirmar la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica en pacientes con cloro sérico normal.
- Categorizar el estado de nutrición según Waterlow de los pacientes con defecto en la acidificación urinaria.

## V. DISEÑO METODOLÓGICO, MATERIAL Y METODOS

### 5.1 DISEÑO DE ESTUDIO ;

Estudio descriptivo, no experimental, transversal (o de prevalencia).

### 5.2 DESCRIPCION DEL AREA DE ESTUDIO

Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas.

### 5.3 UNIVERSO DE ESTUDIO Y / O TAMAÑO DE LA MUESTRA

Pacientes pediátricos con diagnóstico de acidosis metabólica hiperclorémica y anión gap conservado con sospecha de acidosis tubular renal distal que se encuentran en control en la consulta externa de nefrología del Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas.

### 5.4 DEFINICION DE LAS UNIDADES DE ESTUDIO:

#### a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Todos los pacientes con estudios de laboratorio que reporten acidosis metabólica hiperclorémica de anion gap conservado, que se encuentren en control en la consulta externa de nefrología del Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas.

#### b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Todos los pacientes con acidosis metabólica de anion gap elevado..

-Todos los pacientes que no se encuentren activos en la actualidad o que no acudan a valoración periódicas en el HEP.

#### c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

-Pacientes que habiendo sido incluidos en el estudio que no acudan a realizar la prueba de acidificación.

## 5.5 METODOLOGÍA

### a) Localización de casos probables

- Se seleccionarán a pacientes en la consulta externa en el periodo que va de 2016 a 2018, que cumplan con los criterios de acidosis metabólica hiperclorémica; los casos listados serán revisados excluyendo aquellos en quienes se haya determinado un “anion gap” elevado, aquellos que hayan sido dados de baja y los que hayan dejado de acudir al HEP a control sin que se hayan podido localizar.

### b) Solicitud de autorización para el estudio

- Una vez seleccionados se citarán a la consulta externa para solicitar a los padres consentimiento informado previa explicación de la finalidad, utilidad y proceso del estudio a realizar.

### c) Programación de la Prueba de Acidificación de la orina

- Una vez autorizado se dará fecha para realizar la prueba de acidificación urinaria con furosemida con la indicación de suspender el tratamiento alcalinizante dos días previos a su llegada

### d) Prueba de Acidificación de Orina con Furosemida

- La prueba se realizará de acuerdo a 1.6.4.3. El día de la prueba se recibirá al paciente y familiares en el consultorio asignado, se procederá a vaciar la vejiga de la cual se tomará una muestra de orina para la medición de pH inicial, se administrará 1 mg/kg de furosemida por vía oral. Se pasará al paciente y familiares a la sala de espera. Se recogerá por separado las orinas emitidas a las cuatro horas siguientes en las que se medirá el pH con el equipo portátil medidor digital (Ph Digital Phmetro) anotándose los resultados en una base de datos. Una vez terminada la prueba se procederá a enviar a los pacientes a su domicilio con la indicación de continuar con tratamiento alcalinizante y de acudir a su próxima cita de nefrología para entrega de resultados.

### e) Recolección de datos clínicos y de laboratorio

- De los casos a quienes se realice la prueba de acidificación de la orina e independientemente de los resultados se recabarán del SIGHO los datos clínicos y de

laboratorio relacionados en VII. Los datos obtenidos se incorporarán a la base de datos para su análisis.

f) Análisis de Datos

- Derivado de los resultados de la prueba de acidificación urinaria se formarán dos grupos: ATRd positiva y ATR no confirmada. De acuerdo con el Objetivo General (4.1) se analizarán el número de pacientes confirmados con ATRd mediante la prueba de acidificación. Así mismo de acuerdo con los Objetivos Específicos (4.2) se determinará si la prueba es útil o no como auxiliar diagnóstico para ATRd, así como la relación que existe entre los pacientes con defecto de acidificación y la presencia de hipocitraturia; también se determinará la utilidad de calcular el anion gap delta en los pacientes con cloro sérico normal para confirmar la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica y por último se determinará el estado de nutrición por Waterlow en pacientes positivos para la enfermedad.

## 5.6 PERIODO DE ESTUDIO

De enero de 2016 a enero de 2018.



## VI. VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Medición.
Sexo	Condición biológica que distingue a hombres y mujeres por su función potencial en la reproducción.	Independiente Continua Dicotómica Cualitativa	1. Femenino 2. Masculino.
Edad	Número de días, meses y años transcurridos entre la fecha de nacimiento a la fecha actual.	Independiente Continua Politómica Cuantitativa	<1 año 1-5 años >5 años
Estado nutricional	Situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas. Basado en la clasificación de Waterlow	Dependiente Continua	1. Desnutrición aguda. 2. Desnutrición crónica agudizada. 3. Desnutrición Crónica armonizada.
pH en sangre	Nivel de ácido o base en sangre.	Dependiente Cuantitativa Continua	Alcalino : > 7.45 Equilibrio 7.35 a 7.45 Ácido < 7.32
Bicarbonato actual	Concentración de bicarbonato en sangre	Dependiente Cuantitativa Continua	Normal (24+- 4 mmol / L ) Bajo (< 18.6) Alto (> 28)
Na	Niveles de sodio en sangre en mEq/l	Dependiente Cuantitativa Continua	Hipernatremia (> 145meq/l) Normal (135-145mEq/L) Hiponatremia (< 135mEq/L)
K	Niveles de potasio en sangre mEq/l	Dependiente Cuantitativa Continua	Hiperkalemia (> 4.5mEq/L) Normokalemia (3.5-4.5 mEq/L) Hipokalemia (< 3.5mEq/L)
Cl	Niveles de cloro en sangre En mEq/l	Dependiente Cuantitativa Continua	Hipercloremia (>107mEq/L) Normocloremia (98-107mEq/L) Hipocloremia (< 98 mEq/L )

Variable	Definición	Tipo	Medición.
Brecha aniónica	Es la diferencia entre los cationes y aniones medidos en sangre, plasma u orina.	Dependiente Cuantitativa Continua	Conservado (8 - 16) Elevado (>16)
Anión gap delta	Es la ecuación que resulta para diferenciar acidosis metabólica hiperclorémica	Dependiente Cuantitativa Continua	Significativo menor a 1.
Creatinina	Niveles de creatinina en sangre en mg/dl	Dependiente Cuantitativa Continua	Lactantes (0.2-0.4 mg/dl) Niños (0.3-0.7 mg/dl ) Adolescentes (0.5-1 mg/dl)
Prueba de acidificación urinaria	Grado de acidificación tubular mediante la estimulación confurosemida	Dependiente Cuantitativa Continua	< 5.35 sin defecto de acidificación > 5.35 con defecto de acidificación
Citratos en orina	Niveles de excreción de citratos en orina	Dependiente Cuantitativa	Hipocitraturia menor o igual a 400mg/g.

## VII. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Recolectar tabla en Excel, al finalizar guardar en formato .csv y exportarlo a cualquier base estadística.

## VIII. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2016	2017	2018
Elaboración del protocolo de investigación y presentación del protocolo al comité de investigación de la institución.			
Elaboración de base de datos			
Captura de la información			
Realización de la prueba y análisis de resultados.			
Conclusión de la Tesis			



## IX. RESULTADOS

En el periodo comprendido entre enero de 2016 a enero de 2018 se realizaron un total de 11 pruebas de acidificación urinaria a pacientes que se captaron en la consulta externa de nefrología del Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas. Los pacientes seleccionados fueron 8 femeninos y 3 masculinos previamente diagnosticados con ATRd y tratados con bicarbonato de sodio o citrato sódico, en rangos de edad clasificados en tres grupos: menores de 1 año, de 1 a 5 años y mayores de 5 años. A 11 pacientes se les realizó la prueba de acidificación urinaria con furosemida. Los signos y síntomas que conllevaron a la sospecha de ATRd fueron peso y talla bajos esperados para la edad, antecedentes de episodios de deshidratación y vómitos de contenido gástrico sin otra explicación.

El 63.6% (7pacientes) resultaron positivos para la enfermedad y el 36.4% (4 pacientes) resultaron negativos con acidificación urinaria normal. Del total de 7 pacientes positivos para la enfermedad el sexo predominante fue el femenino con un total del 100%, de los cuales el 71.4 % (5 pacientes) están en el grupo etario de 1 -5 años y el 26.6 % (2 pacientes) en el grupo etario > 5 años.

Valores bioquímicos y resultado final de la prueba de acidificación										
No.	Sexo	Rango de edad (años)	Gasometría venosa			Electrolitos séricos		Prueba de acidificación urinaria	Relación citrato/ creatinina. (mg/g)	Anión gap-delta.
			pH	Co2	Hco3	Potasio				
1	Femenino	>5	7.35	39	27.6	4.0	0.52	6.3	223	0.52
2	Masculino	1-5	7.39	31	18.8	4.5	0.6	4.8	1832	0.6
3	Femenino	1-5	7.22	29	11.9	2.0	0.13	7.5	252	0.13
4	Masculino	1-5	7.35	34	18.8	4.4	0.83	5.0	xxx	0.83
5	Masculino	1-5	7.34	46	24.8	4.2	0.83	4.9	1640	0.83
6	Femenino	1-5	7.38	36	21.3	4.38	0.23	6.0	xxx	0.23
7	Femenino	>5	7.35	35	25.4	4.1	0.87	6.2	338	0.87
8	Femenino	1-5	7.37	34	19.7	4.1	0.7	6.0	4814	0.7
9	Femenino	1-5	7.39	36	21.8	4.1	0.05	6.8	2855	0.05
10	Femenino	1-5	7.34	49	26.4	4.4	0.15	4.5	1056	0.15
11	Femenino	1-5	7.35	33	19.1	3.9	0.1	6.0	2584	0.1

Del total de pacientes con defecto en la acidificación urinaria únicamente el 14.2% (un paciente) resultó con pH menor a 7.32, CO<sub>2</sub> menor a 35, bicarbonato sérico por debajo de lo mínimo esperado para la edad, hipokalemia y pH final en la prueba de acidificación urinaria mayor 5.35, sin embargo presentó cloro sérico en rango normal para la edad, e hipocitraturia. El resto (6 pacientes) presentaron pH sérico normal, bicarbonato normal para la edad, con potasio sérico en parámetros normales y cloro dentro de lo esperado como normal. Dos pacientes con pH normal presentaron ligera hipocapnia con bicarbonato en límites inferiores normales, sin embargo, este hallazgo no fue significativo.

<b>Valores bioquímicos y resultado final de la prueba de acidificación. En pacientes con defecto de acidificación.</b>											
No.	Sexo	Rango de edad (años)	Gasometría venosa			Electrolitos séricos		Prueba de acidificación urinaria	Relación citrato/ creatinina. (mg/g)	Anión gap	Anión gap-delta.
			pH	Co <sub>2</sub>	Hco <sub>3</sub>	Potasio	Cloro	pH final			
1	Femenino	>5	7.35	39	27.6	4.0	101.8	6.3	223	10.0	0.52
3	Femenino	1-5	7.22	29	11.9	2.0	106.0	7.5	252	15.1	0.13
6	Femenino	1-5	7.38	36	21.3	4.38	100.7	6.0	xxx	13.7	0.23
7	Femenino	>5	7.35	35	25.4	4.1	101.0	6.2	338	9.25	0.87
8	Femenino	1-5	7.37	34	19.7	4.1	104.0	6.0	4814	15.1	0.7
9	Femenino	1-5	7.39	36	21.8	4.1	108	6.8	2855	14.1	0.05
11	Femenino	1-5	7.35	33	19.1	3.9	101	6.0	2584	13.0	0.1

Se analizó el grupo de pacientes con hipocitraturia (3 pacientes), el 100% presentó defectos en la acidificación urinaria. En este grupo se encontró a un paciente con pH menor a 7.32, Co<sub>2</sub> menor a 35, bicarbonato sérico menor a lo esperado para la edad e hipocalemia, el resto (dos pacientes) con pH sérico Co<sub>2</sub>, bicarbonato sérico y potasio normal.

Ninguno presentó hipercloremia, se calculó anión gap delta a todos los pacientes con defecto de acidificación urinaria; todos obtuvieron valores menores a 1. El 100% (7 pacientes) se encontraron con anión gap normal. El total de los pacientes con acidosis metabólica

hiperclorémica con anión gab conservado presentaron defecto en la acidificación urinaria a la estimulación con furosemda.

Del total de pacientes sometidos a la prueba dos no contaban con niveles de citrato en orina, uno de ellos con defecto de la acidificación urinaria y el otro normal.

<b>Valores bioquímicos y resultado final de la prueba de acidificación. Pacientes con hipocitraturia</b>									
No.	Sexo	Rango de edad (años)	Gasometría venosa			Electrolitos séricos		Prueba de acidificación urinaria	Relación citrato/creatinia. (mg/g)
			pH	Co2	Hco3	Potasio	Cloro	pH final	
1	Femenino	>5	7.35	39	27.6	4.0	101.8	6.3	223
3	Femenino	1-5	7.22	29	11.9	2.0	106.0	7.5	252
7	Femenino	>5	7.35	35	25.4	4.1	101.0	6.2	338

En cuanto al estado de nutrición el 42.8% (3 pacientes) se encontraron con desnutrición crónica según Waterlow,. El resto 57.2% (4 pacientes) con desnutrición crónica agudizada.

<b>Estado de nutrición por Waterlow en pacientes con defecto en la acidificación.</b>			
No.	Sexo	Prueba de acidificación urinaria	Estado de nutrición
		pH final	
1	Femenino	6.3	Desnutrición crónica agudizada
3	Femenino	7.5	Desnutrición crónica agudizada
6	Femenino	6.0	Desnutrición crónica
7	Femenino	6.2	Desnutrición crónica
8	Femenino	6.0	Desnutrición crónica agudizada
9	Femenino	6.8	Desnutrición crónica agudizada
11	Femenino	6.0	Desnutrición crónica



## X. DISCUSIÓN

En comparación con la literatura y estadística nacional, en nuestro Hospital también encontramos sobre diagnóstico de acidosis tubular renal distal ya que de las pruebas realizadas a pacientes ya diagnosticados clínicamente con la enfermedad, únicamente el 63.6% resultó con prueba de acidificación urinaria positiva confirmando la enfermedad. El sexo predominante en pacientes con ATRd fue el femenino lo cual llama la atención debido a que ningún masculino presentó defecto en la acidificación de la orina, sin embargo, por el número de pacientes estudiados no podemos concluir que se trate de un padecimiento propio del sexo femenino. El grupo de edad más afectado no es un dato que se mencione en la literatura; en éste estudio, encontramos que el grupo etario de 1 a 5 años se encuentra con el mayor número de niños afectados.

La acidosis metabólica es un pH en sangre  $<7.32$  y bicarbonato sérico de  $-2SD$  (desviaciones estándar) de valor normal dependiendo los rangos de edad. De los pacientes con defecto en la acidificación urinaria únicamente uno presentaba estas características al momento de realizar el diagnóstico clínico por lo que se hizo necesario sustentar la sospecha realizando el delta anión gap a todos los pacientes sometidos a la prueba; encontramos que todos los pacientes con defecto de la acidificación presentan delta anion gap menor a 1 lo cual se traduce como acidosis metabólica hiperclorémica a pesar de mantener pH y niveles de bicarbonato aparentemente normales.

Del total de pacientes con hipocitratúria el 100% presentó defecto en la acidificación por lo que la presencia de hipocitratúria pudiera representar una causa de defecto en la acidificación urinaria lo que abre la posibilidad de realizar otros estudios acerca de este hallazgo.

No se realizaron pruebas adicionales para medición de  $CO_2$  en orina por no contar con el equipo necesario en nuestra unidad hospitalaria.

El total de pacientes con acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap conservado presentaron defectos en la acidificación urinaria con furosemida lo que de acuerdo a la literatura hace a esta prueba de utilidad en el diagnóstico de ATRd.

Todos los pacientes con defecto en la acidificación presentaron desnutrición crónica, lo cual de acuerdo a los textos científicos se correlaciona con la enfermedad, además, del total de 11 pacientes sometidos a la prueba en cuyos casos como dato clínico en común comparten el

peso y talla baja y que de este total más de la mitad fueron diagnosticados con acidosis tubular renal distal, de acuerdo a nuestros resultados, a la ATRd como causa frecuente de desnutrición, por lo que en todos los pacientes con desnutrición crónica deberían al menos tener una gasometría venosa con cuantificación del delta anión gap en su abordaje diagnóstico.

## XI. CONCLUSIONES

De acuerdo a los hallazgos encontrados en este estudio, en el Hospital de Especialidades Pediátricas hay sobre diagnóstico de acidosis tubular renal distal, debido a que los diagnósticos realizados fueron basados bajo la clínica del paciente, sin embargo, al realizar la prueba de acidificación urinaria con estimulación con furosemida se encontró el número real de casos positivos para la enfermedad.

Realizando revisión de la literatura se considera a la acidificación urinaria con estímulo de furosemida como una prueba útil como auxiliar diagnóstico en pacientes que cumplen criterios clínicos y bioquímicos de acidosis tubular renal distal

La presencia de hipocitraturia es un factor que probablemente favorece el defecto en la acidificación urinaria en pacientes que no presentan acidosis tubular renal distal. En nuestro Hospital no contamos con pruebas adicionales para ampliar el panorama diagnóstico que corrobore o descarte el diagnóstico en pacientes que presenten ésta condición.

El anión gap delta es muy importante en el abordaje de pacientes con sospecha de acidosis tubular renal distal. Es recomendable realizarlo en todos los pacientes con sospecha de ATRd que presenten pH, bicarbonato y cloro aparentemente normales para la edad.

Los niños con acidosis tubular renal distal presentan desnutrición crónica; por lo que en todos los pacientes con desnutrición crónica debe de realizarse al menos una vez durante su abordaje gasometría venosa con cálculo de delta anión gap para descartar la presencia de esta patología.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Velásquez J. I., Acidosis Tubular Renal, Bol Med Hosp. Inf de México, 2012, 69, págs. 502- 508.
2. García N. V, Rodrigo J. M. Acidosis tubular Renal. Estudio de la capacidad de acidificación urinaria. Hospital universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa cruz de Tenerife. Nefrología 2013.
3. De la Puente G. S. Acidosis tubular Renal. Acta Pediátrica, 2006, 27, Num 5, págs. 268-78.
4. Exeni, R.. Acidosis Tubular Renal. Arch. Latinoam. Nefrol. Pediatr 2006; 6: 102-112.
5. Aguirre M. M. , Yañes L. Tubulopatías, Pr otoc Diagn ter pediatr. 2014, 1, págs 135-153.
6. Prieto de Paula J. M. Franco H. S, Mayor T. E, Palomino D. J y Prieto de Paula J.F. Alteraciones del equilibrio acido base, Diálisis y Trasplante, 2012, 33, pags 25-34.
7. Muñoz A. R, Escobar L. Medeiros M. Acidosis tubular renal en niños: Conceptos actuales de diagnóstico y tratamiento, Bol Med Hosp Infant Mex 2013, 70, Núm. 3, págs. 178-194.
8. Guerra N. Hernández, K. Ordaz L. O. Escobar P. L. , Gómez T. C. , García V. M. Distal Renal Tubular Acidosis Screening by Urinary Acidification Testing in Mexican Children, Revista de Investigación Clínica, 2015, 67, pags 191- 198.
9. Rodríguez S. C. Inherited Tubulopathies with Metabolic Alkalosis. Semin Nephrol. 2006, 26, Num. 6, págs. 422-33.
10. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. Acta Pediátrica de México. 2006, 27, págs. 268-278.
11. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Nefrología Pediátrica, Manual Práctico. Editorial Médica Panamericana, 2011.
12. García N. V, Monge, M, L. Hernández H, A. Callejón, M. L. y García R. V. , Estudio de la capacidad de acidificación renal en niños diagnosticados de hipercalciuria idiopática, Nefrología. Vol. XXIII. Número 3. 2003
13. Sanna J, Scheinman J, Chan J. The kidney in acid-base balance. Pediatr Clin North Am 1995; 42: 1365-1395.

14. Herrin J. Renal tubular acidosis. En: Avner E, Harmon W, Niaudet P, eds. Pediatric Nephrology. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2003. pp. 757-776.
15. Halperin M, Goldstein M. Acid, electrolyte, and acid-base emergencies. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 2-119.
16. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, Mitro R, Puschett J. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1986; 8: 98-104
17. Widmer B, Gerhardt R, Harrington J, Cohen J. Serum elctrolyte and acid-base composition: The influence of graded degrees of chronic renal failure. Arch Intern Med 1979; 139: 1099-1102
18. Perez G, Oster J, Rogers A. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. Dig Dis Sci 1987; 32:1033-1043.
19. Smulders Y, Frissen P, Slats E, Silberbusch J. Renal tubular acidosis. Pathophysiology and diagnosis. Arch Intern Med 1996; 156:1629-1636.
20. Rothstein M, Obialo Ch, Hruska K. Renal tubular acidosis. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 1990; 19: 869-887.
21. Garcia N. V, Rodrigo N. M, Pruebas de Function tubular , Tubulopatias, Nefrologia 2013.
22. <http://gsdl.bvs.sld.cu/cgi-bin/library>, Libro de autores cubanos, Laboratorio Clínico, Prueba de la acidificación urinaria.
23. [http://www.pathology.leedsth.nhs.uk/dnn\\_bilm/Investigationprotocols](http://www.pathology.leedsth.nhs.uk/dnn_bilm/Investigationprotocols), Biochemical investigations in Laboratory Medicine, furosemide test for renal acidification defects.
24. Rodríguez, M. I, Yañes, M. Delgado, V. García N, ¿El defecto para acidificar la orina en la prueba realizada con furosemida, es un marcador de resistencia parcial a la acción de este fármaco. NEFROLOGÍA. Volumen 25. Número 5. 2005.
25. N. Esperanza, J. Diez, Aspectos Básicos de los diuréticos, Nefrología, 10, Suplemento 1, 1990.
26. Moreno A. Velasco A. , Diuréticos y Antidiuréticos. Como capítulo de libro en: Velazquez Farmacología. Velasco, A. Lorenzo, P. Derrano, J. Trelles A. , pag 588-603, 16 edición, 1992.
27. Jacson E., Diuréticos, Como capítulo de libro en: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Goodman y Gilman, pag. 735- 765, 9ª edición, 1997.

28. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)
29. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 15th ed. American Pharmacists Association, editor. Hudson (OH): Lexi Comp; 2008.
30. Flórez J, Armijo J y Mediavilla A, Fármacos diuréticos, En Farmacología humana, EUNSA, Pamplona, 1988, 622-639.