

## Sobre-diagnóstico de acidosis tubular renal en México

Ricardo Muñoz-Arizpe,\* Laura Escobar,\*\* Mara Medeiros\*\*

\*Médico Investigador, \*\* Laboratorio de Investigación en Nefrología, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

\*\*\*Laboratorio de Canales Iónicos y Fisiología Renal, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

En los últimos años se ha detectado un incremento alarmante de niños con diagnóstico de acidosis tubular renal (ATR) en México. Sin embargo, se desconoce la frecuencia de ATR debido a que carecemos de un registro propicio de las enfermedades renales en nuestro país. García de la Puente estimó que la prevalencia es de 35 casos por cada 10,000 expedientes en el Instituto Nacional de Pediatría, hospital de concentración, de los cuales la mayoría fueron de etiología idiopática.<sup>1</sup>

Cabe señalar que, con excepción de la enfermedad poliquística, las enfermedades renales hereditarias son poco frecuentes con una incidencia < 5:10,000.<sup>2</sup> La ATR hereditaria es aún más infrecuente. En países europeos, por ejemplo España, con una población de 47 millones de habitantes, sólo se tienen registrados seis casos de ATRd hereditaria (tipo 1). Aún así, la información epidemiológica es de escasa utilidad si no se define la metodología empleada para lograr el diagnóstico.

La ATR puede ser primaria (aislada) o secundaria a padecimientos sistémicos que generalmente se acompañan de síndrome de Fanconi con glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia, calciuria, uricosuria y citraturia, además de la ATR. Las enfermedades secundarias que con frecuencia se asocian a ATR son cistinosis, síndrome de Lowe, tirosinemia, glucogenosis, enfermedad de Wilson, así como enfermedades de origen inmunológico como la nefropatía lúpica, síndrome de Sjögren, etc.<sup>3</sup> Existen formas transitorias de ATR que se

asocian a prematurez, a alergias de diversos tipos, incluyendo las intestinales<sup>4</sup> (aunque la asociación con alergias no se ha demostrado en la actualidad), a nefrotoxicidad por medicamentos que desaparecen al suspender el nefrotóxico,<sup>5</sup> entre otras, y son más frecuentes que las formas hereditarias. En las formas secundarias suelen predominar los síntomas de la enfermedad primaria, complicando aún más el diagnóstico de ATR. Además, la respuesta al tratamiento es pobre con respecto a la detención del crecimiento, mientras que en la ATR primaria el paciente puede alcanzar un desarrollo normal después de un periodo de tratamiento adecuado.

La ATR se clasifica en proximal (ATR<sub>p</sub>) o tipo 2, que se origina por pérdida de bicarbonato debido a un defecto en la reabsorción proximal del mismo (principalmente por mutación de la anhidrasa carbónica o del cotransportador de sodio/bicarbonato NBCe1), y la distal (ATR<sub>d</sub>) o tipo 1, que obedece a un defecto en la excreción distal de hidrogeniones (ATR<sub>d</sub> clásica), que generalmente involucra alteraciones de la función o mutación de las proteínas transportadoras que facilitan la excreción de hidrogeniones (V-ATP'asa) y la reabsorción de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (intercambiador Cl<sup>-</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) en las células  $\alpha$ -intercaladas de los conductos colectores, o bien, por alteraciones en el metabolismo de la aldosterona, que se acompaña de potasio elevado en sangre (ATR tipo 4 con hipercaliemia).<sup>6</sup>

La ATR se manifiesta clínicamente con talla baja, retardo del desarrollo, anorexia, polidipsia,

poliuria, raquitismo, litiasis y nefrocalcinosis que se presentan con mayor frecuencia en casos de ATRd clásica y ATR tipo 4. La aparición de cualquiera de las manifestaciones clínicas mencionadas debe conducir a un plan estratégico bien estructurado para aclarar el origen del padecimiento y evitar que el diagnóstico de ATR se realice a la ligera.

Se trató de dilucidar el origen del incremento de ATR en la comunidad y al final se infirieron dos hipótesis. La primera es un aumento verídico en la incidencia de este padecimiento. Sin embargo, esto no se encuentra documentado en ninguna revista médica indexada en el *Citation Index*. La segunda es que se trata de un sobre-diagnóstico propiciado por información deficiente que utilizan los médicos tratantes para realizar el diagnóstico. La última hipótesis es la más viable, ya que recientemente los autores revisamos numerosos expedientes de niños con el diagnóstico de ATR, provenientes de varias instituciones pediátricas públicas y privadas del país, y encontramos que en la mayoría de los casos el diagnóstico no se realizó en forma adecuada, resultando en falsos positivos. Además, en la Fundación para la Acidosis Tubular Renal Infantil Mexicana (FUNATIM), se revisaron cerca de 50 expedientes de niños y de un adulto, mexicanos, con diagnóstico de ATRd, en colaboración con el grupo del Dr. Fernando Santos del Hospital Universitario Central de Asturias (renaltube.com), con quienes se inició el primer estudio genético de la ATR distal (ATRd, tipo I) en México. En la mayoría de los casos los exámenes de laboratorio fueron incompletos, por lo que no se pudo sustentar el diagnóstico. En varios pacientes se suspendió el tratamiento alcalino y se observó que al repetir los exámenes de laboratorio ninguno presentó las características de ATR. Solamente en seis niños y un adulto se confirmó el diagnóstico clínico de ATR.

Otro factor importante en la comisión de errores diagnósticos es que la interpretación de las

concentraciones de gases sanguíneos no se efectúa de acuerdo con las correspondientes para los diferentes grupos etarios. Por lo tanto, el diagnóstico de ATR se lleva a cabo en forma errónea con base en las cifras normales para adolescentes o adultos. Por ejemplo, una concentración de  $\text{HCO}_3^-$  sanguíneo de 19 o 20 mmol/L se estima como reducida en los adultos, pero es normal para un recién nacido o lactante menor (Cuadro 1).

Los estudios que se recomiendan para llevar a cabo el diagnóstico correcto de ATR y definir su clasificación son gases sanguíneos en sangre arterial o en sangre venosa arterializada (sin torniquete, aumentando la temperatura de la extremidad con agua tibia o irradiación térmica, con la precaución de no provocar quemaduras; la determinación en sangre venosa no es válida para el diagnóstico de ATR), electrolitos plasmáticos, determinación del hiato aniónico sanguíneo, examen general de orina con determinación de pH urinario en una muestra recién emitida, así como el hiato aniónico urinario o, de preferencia, la diferencia de la  $\text{pCO}_2$  urinaria/ $\text{pCO}_2$  sanguínea. Los dos últimos análisis se llevan a cabo después de la administración de bicarbonato hasta alcanzar concentraciones en sangre  $\geq 22$  mmol/L.<sup>7</sup> Además, se recomienda la determinación de creatinina en sangre y la concentración de calcio y creatinina en la orina para determinar la fracción excretada de calcio (calciuria); medir la talla y peso corporal; la edad ósea; audiometría (por la asociación de sordera con ATRd) y el ultrasonido renal para descartar alteraciones de la función renal, malformaciones congénitas de vías urinarias y nefrocalcinosis, que pudiesen acompañar a la acidosis tubular renal (Cuadros 2 y 3).

El diagnóstico incorrecto implica la prescripción innecesaria de un tratamiento alcalinizante consistente en soluciones de bicarbonato o de citrato de potasio, con desarrollo frecuente de alteraciones gastrointestinales que ameritan tratamiento. Aún peor, cuando el paciente no tiene

Cuadro 1. Valores normales de gases sanguíneos según grupos etarios.

Edad	pH	paO <sub>2</sub> (mmHg)	paCO <sub>2</sub> (mmHg)	[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]s (mmol/L)
Prematuro	7.20-7.25	50-60	50-55	16-18
RN 1 día*	7.26-7.27	60	55	19
RN > 1 día	7.37	70	33	20
Lactante (1-24 m)	7.40	90	34	20
Niñez (7-19 a)	7.39	96	37	22
Adulto (>19a)	7.35-7.45	90-110	35-45	24-26

\* Adaptado: Nachyba (2002).<sup>9</sup>

Cuadro 2. ATR: diagnóstico.

- Clínica: detención del crecimiento, poliuria, polidipsia, anorexia, raquitismo, litiasis, nefrocalcinosis.
- Presencia de acidosis metabólica hiperclorémica (gases arteriales), en ausencia de pérdidas de bicarbonato por diarrea o fistulas intestinales.
- Generalmente el pH sanguíneo (pHs) es normal debido a compensación con alcalosis respiratoria. El pHs puede encontrarse reducido por agudización de la acidosis metabólica, en presencia de estrés o por diarrea. La concentración de bicarbonato  $[\text{HCO}_3^-]$ s se encuentra reducida.
- Generalmente el pH urinario (pHu) persiste por encima de 6.5, excepto en la ATRp (durante la agudización de la acidosis metabólica, en presencia de estrés o por diarrea), cuando la  $[\text{HCO}_3^-]$ s < el umbral de reabsorción tubular proximal. También en la ATR tipo 4 se puede acidificar la orina.
- Hiato aniónico en sangre (HAs), también llamado fracción R (residual) o anión indeterminado.  
 $\text{HAs: } [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) = 10 \pm 5.$   
 $\text{HAs} < 15$ : ATR (en ausencia de pérdidas intestinales de  $\text{HCO}_3^-$ ).  $\text{HAs} > 15$ : acidosis metabólica otras causas (por retención de hidrogeniones).

Cuadro 3. ATR: diagnóstico diferencial.

- Hiato aniónico urinario (HAu), en el que el anión indeterminado es el amonio ( $\text{NH}_4^+$ ), unido al cual se excreta la mayor carga urinaria de hidrogeniones. Útil para detectar reducción en la excreción de  $\text{NH}_4^+$  debido a un defecto en la excreción distal de hidrogeniones. Titular la  $[\text{HCO}_3^-]$  plasmática del paciente a 20-22 mmol/L  
 $\text{HAu: } [\text{Cl}^-] - ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]): (n) = -50$
- Resultado HAu positivo (mayor de -50) indica la presencia de ATRd. Cuando, además, la excreción de  $\text{pCO}_2$  se encuentra reducida, se descartan otras causas de acidosis metabólica.
- Fracción excretada del bicarbonato filtrado (FEBi). Útil para determinar el tipo de ATR, una vez que se diagnosticó la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica.  
 $\text{FEBi: } 100 \times (\text{U/P})_{\text{HCO}_3^-} / (\text{U/P})_{\text{Cr}}$   
 $\text{ATR proximal} > 15\%$   
 $\text{Sanos y ATR distal} < 15\%$
- Excreción urinaria de  $\text{pCO}_2$ . Es la prueba más útil para diagnosticar ATRd de cualquier etiología, una vez que se diagnosticó la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica.
- $\text{pCO}_2 \text{ u/pCO}_2 \text{ s}$   
 $\text{Sanos y ATR proximal} > 20$   
 $\text{ATR distal} < 20$

ATR y se trata con estas soluciones por periodos prolongados, se corre el riesgo de producir litiasis o nefrocalcinosis en pacientes susceptibles,<sup>8</sup> condiciones que potencialmente propician la progresión a la uremia terminal.

Además, los pacientes son sometidos a exámenes iterativos de laboratorio, así como prolongados seguimientos de alto costo y estrés físico, emocional y económico para el paciente y para su familia.

Ante el importante incremento de diagnóstico de ATR en niños mexicanos, se alerta a la comunidad médica acerca del sobre-diagnóstico, propiciado por una deficiente información de los pediatras, gastroenterólogos y nefrólogos, quienes con mayor frecuencia realizan el diagnóstico a estos pacientes.

Es indudable que la ATR existe en nuestro medio y que el diagnóstico es válido en un número impreciso de casos. Sin embargo, ocurre un sobre-diagnóstico de esta entidad que, en efecto, se presenta con una relativa escasa frecuencia a nivel mundial. El presente escrito es un llamado de atención para alertar a los médicos generales, pediatras y nefrólogos para que orienten el estudio del paciente con sospecha de ATR en forma correcta, lo cual redundará en beneficio de nuestra niñez mexicana.

#### REFERENCIAS

1. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Act Pediatr Mex* 2006; 27(5): 268-78.
2. Devuyst O, Antignac C, Bindels RJM, et al. The ERA-EDTA Working Group on inherited kidney disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 67-9.
3. Kurtzman NA. Renal tubular acidosis syndromes. *South Med J* 2000; 93: 11.
4. Bojorquez OA. Prevalence of sensitization to inhaled and food allergens in a group of children with primary renal tubular acidosis. *Rev Alergia Mex* 2008; 58: 87-92.
5. Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Antibiotics that affect collecting-duct principal cells. *Nature Rev Nephrol* 2009; 5: 193-202.
6. Herrin TJ. Renal Tubular Acidosis. En: Avner DE, Harmon EW, Niaudet P (eds.). *Pediatric Nephrology*. 5th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004, p. 756-76.
7. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis, management. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 274-85.
8. Halperin LM, Kamel SK, Goldstein BM. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology. 4th Ed. Saunders; 2010, p. 10.
9. Nachyba C. Blood chemistries and body fluids. En: Gunn LV, Nachyba C. *The Harriet Lane Handbook*. 16th. Ed. Philadelphia: Mosby; 2002: 549-59.

Reimpresos:

**Dr. Ricardo Muñoz-Arizpe**

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Dr. Márquez, Núm. 162, Col. Doctores

06720, México, D.F.

Correo electrónico: ricmunoz1@hotmail.com

Recibido el 28 de agosto de 2012.

Aceptado el 31 de agosto de 2012.