



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

*UTILIDAD DE LA RECOLECCION DE ORINA DE 2 HORAS
PARA EL DIAGNOSTICO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL.
COMPARACION CON EL T_m DE BICARBONATO Y
LA CAPACIDAD DE ACIDIFICACION URINARIA.*

INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:
DRA. MARGARITA IRENE ROCHA GOMEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
NEFROLOGIA PEDIATRICA

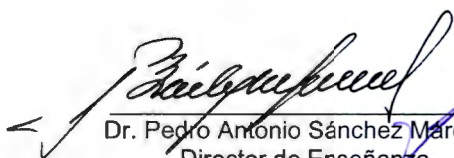


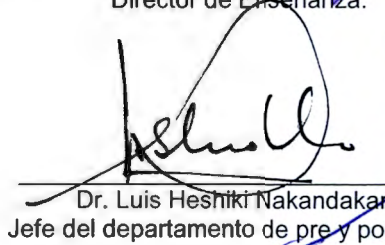
TUTOR DE TESIS:
DR. SILVESTRE GARCIA DE LA PUENTE

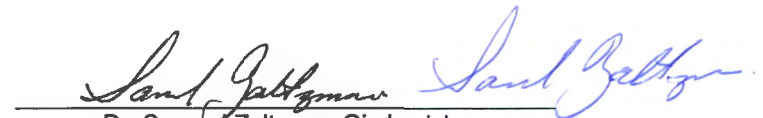
MEXICO, D. F.

2002

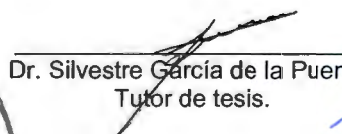
UTILIDAD DE LA RECOLECCION DE ORINA DE DOS HORAS PARA EL DIAGNOSTICO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL. COMPARACION CON EL Tm DE BICARBONATO Y LA CAPACIDAD DE ACIDIFICACION URINARIA.

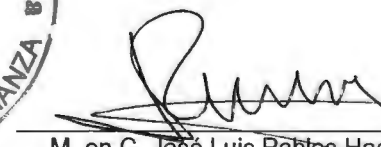

Dr. Pedro Antonio Sánchez Márquez.
Director de Enseñanza.


Dr. Luis Heshiki Nakandakari.
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.


M. en C. José Luis Pablos Hach
Asesor en metodología y bioestadística.

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por darme salud y fortaleza para cumplir mis propósitos.

A mi esposo Humberto, mi gran amor, a quien debo gran parte de mi éxito y mi felicidad.

A mi madre, por su dedicación, su cariño, su compañía y sus consejos en todas las circunstancias.

A mi padre, por haberme dado una educación y por enseñarme a ser responsable y tenaz.

A mis hermanos Rocío y Fernando, con quienes he compartido tristezas y muchas alegrías.

A mis abuelos ausentes, Raúl, Elisa y Manuel, ejemplo en mi vida de honestidad y lucha.

A mi abuela Aurelia, por su apoyo y por contagiarme con su energía y optimismo.

Al Dr. Samuel Zaltzman, por haberme dado la oportunidad de ingresar al INP, porque su ejemplo, sus enseñanzas y disciplina me servirán toda la vida.

Al Dr. Silvestre García de la Puente, por haber creído en mí, por su paciencia y especial atención en mi aprendizaje que han sido fundamentales en mi desarrollo como nefróloga.

A mis compañeras Lorena y Angélica, con quienes recorrí un difícil pero selecto y maravilloso sendero.

Al Ing. José Luis Pablos, por su tiempo y ayuda para la elaboración del protocolo.

A las enfermeras del servicio de Nefrología del INP, en especial a Rosa Ma. Porras y Ma. Dolores García por su colaboración y amistad.

A los químicos del laboratorio de Nefrología Rosa Ma. Camacho, Cecilia Salazar, Francisco Juárez y Juan Carlos Díaz, por su trabajo y amistad.

A las químicas del laboratorio de Química Clínica Irma Montes, Ma. Olivia Sotelo, Ma. Del Pilar Pérez, Laura Berrón y Liliana Ortega, por su trabajo y atenciones.

A los pacientes, que con su dolor permitieron mi formación y evitarán el sufrimiento de otros niños con una prueba más sencilla.

INDICE.

RESUMEN	1
CAPITULO 1. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL	
1.1 Antecedentes	3
1.2 Justificación	8
1.3 Definiciones operacionales	9
1.4 Objetivos	16
1.5 Hipótesis	16
CAPITULO 2. MATERIAL Y METODOS	
2.1 Lugar y duración	18
2.2 Universo y tamaño de la muestra	18
2.3 Tipo de investigación	18
2.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	19
2.5 Metodología	20
2.6 Variables del estudio	23
2.7 Análisis estadístico	27
2.8 Hojas de recolección de la información	28
2.9 Etica	28
2.9.1 Consideraciones éticas	28
2.9.2 Carta de consentimiento	28
CAPITULO 3. RESULTADOS	29
CAPITULO 4. DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	43
ANEXOS	44
BIBLIOGRAFÍA	56

UTILIDAD DE LA RECOLECCION DE ORINA DE 2 HORAS PARA EL DIAGNOSTICO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL. COMPARACIÓN CON EL Tm DE BICARBONATO Y LA CAPACIDAD DE ACIDIFICACIÓN URINARIA. Rocha Gómez MI¹, Zaltzman Girshevich S², García de la Puente S³, Pablos Hach JL⁴.

¹. Médico residente de 2° año de Nefrología pediátrica, ². Jefe del servicio de Nefrología pediátrica INP, ³. Médico adscrito al servicio de Nefrología pediátrica INP, ⁴. Subdirección de investigación INP.

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y comparativo en pacientes pediátricos, con diagnóstico de acidosis tubular renal (ATR), para evaluar la eficacia de la colección urinaria de 2 horas, comparada con la medición del Tm de bicarbonato y determinación de la capacidad de acidificación, así como la facilidad de realización y sus utilidades diagnósticas.

Se realizó el estudio en la sala de Nefrología, hospitalizando al paciente un día previo al mismo, con la suspensión del tratamiento con bicarbonato por lo menos 3 días. El día de la prueba se canalizó al paciente para aplicación de soluciones intravenosas y bicarbonato y se instaló otra vía para obtención de muestras séricas. Se instaló sonda de Foley para obtención de muestras de orina en probetas con aceite mineral previo lavado vesical y vaciamiento adecuado. Los líquidos se calcularon para mantener un volumen urinario de 1 a 5 ml/min. El bicarbonato de sodio se administró para llevarlo paulatinamente en 8 h a cifras superiores a 24 mmol/L de acuerdo al resultado obtenido de gasometría del día previo al estudio. Además se contemplaron los requerimientos de potasio. Las muestras urinarias se colectaron cada hora, una basal y 8 muestras con la administración de bicarbonato. Las muestras séricas se tomaron cada hora a la mitad de los períodos de colección urinaria. El día previo al estudio se recolectó muestra de orina de 2 horas con toma de sangre.

Se midieron tanto durante la prueba de infusión de bicarbonato como en la prueba de 2 hs, las siguientes determinaciones: Sangre: gasometría venosa, Na, K, Cl, CO₂, Ca, P, creatinina. Orina: Volumen minuto, pH medido, HCO₃, Na, K, Cl, Ca, P, creatinina, amonio por dos métodos, acidez titulable, pCO₂.

Con estos datos además se calcularon: Depuración de creatinina, Tm de bicarbonato, excreción urinaria por minuto de amonio, de acidez titulable y excreción neta de ácido, fracción excretada de bicarbonato, de sodio, de potasio, de cloro, reabsorción tubular de fosfatos, relación Ca/creatinina. De acuerdo a estos datos se integró el diagnóstico del tipo de acidosis tubular que presenta el paciente.

Se estudiaron 19 pacientes, 17 de sexo femenino y 2 masculino, edad promedio de 7.89 ± 4.01 años (rango 2 – 14 años). Se realizó recolección de orina de 2 horas en todos los pacientes, la sobrecarga con bicarbonato no pudo completarse en 2 pacientes. En la prueba con sobrecarga se encontraron 16/19 pacientes con diagnóstico de acidosis tubular distal (ATD), 1/19 con acidosis tubular proximal (ATP) y 2/19 con acidosis tubular mixta (ATM); en la recolección urinaria de 2 horas se encontraron 16/19 con ATD, 2/19 con ATP y 1/19 con ATM. Se obtuvo una sensibilidad de 93%, especificidad de 66%, con valor predictivo positivo de 93% para la recolección de orina de 2 horas en el diagnóstico de ATD al compararlo con la sobrecarga con bicarbonato. Las variables estudiadas y que fundamentan el diagnóstico al evaluarse con prueba de Fisher no mostraron diferencias atribuibles a la variabilidad individual, lo cual hace confiable la prueba de 2 horas. Asimismo al realizar el análisis de los resultados de amonio a través de 2 determinaciones distintas no se encontró diferencia significativa. Durante el estudio no se presentaron complicaciones. Se presentó una falla total de diagnóstico de 10.5% que está por debajo de el error estimado al calcular el tamaño de muestra.

De los resultados se concluye que la recolección de orina de 2 horas es útil como prueba diagnóstica de acidosis tubular renal, y permite en la mayoría de los casos establecer el diagnóstico diferencial

USEFULNESS OF 2 HOUR URINARY COLLECTION FOR DIAGNOSIS OF TUBULAR RENAL ACIDOSIS. COMPARISON WITH BICARBONATE T_m AND URINARY ACIDIFICATION CAPACITY. Rocha Gómez MI¹, Zaltzman Girshevich S², García de la Puente S³, Pablos Hach JL⁴.

¹ Médico residente de 2° año de Nefrología pediátrica, ² Jefe del servicio de Nefrología pediátrica INP, ³ Médico adscrito al servicio de Nefrología pediátrica INP, ⁴ Subdirección de investigación INP.

We conducted a prospective, observational, transversal and comparative study in pediatric population, which had diagnosis of renal tubular acidosis (RTA), to evaluate the efficacy of 2 h urinary collection compared with bicarbonate T_m and acidification capacity, and if this test was easier to make and get diagnostic usefulness.

The study was realized in Nephrology ward, all patients was hospitalized a day before test was started, and all patients suspend bicarbonate treatment 3 days before. Test day intravenous lines was installed to administer fluids and bicarbonate, and other to drawn blood samples. Foley's catheter was used to obtain urine specimens, bladder wash and complete emptying was performed previously to obtain all urine samples. All urine samples was stored and transported in recipients containing mineral oil. Fluid intake was calculated to maintain urine flow of 1 – 5 ml/min. Sodium bicarbonate administration was used to reach plasmatic concentration of 24 mmol/L, and potassium requirements was gave all patients. Urine and blood samples was obtained hourly during bicarbonate administration. Two hours urine collection and blood was drawn at admission to ward.

In both tests was determined in blood: venous blood gases, Na, K, Cl, CO₂, Ca, P, creatinine; for urine: minute volume, pH, HCO₃, Na, K, Cl, Ca, P, creatinine, ammonium for two different methods, pCO₂, tritrateable acid.

With the results of all variables was calculated creatinine clearance, bicarbonate T_m, ammonium urinary excretion, tritrateable acid, and total acid load, fractional excretion of bicarbonate, sodium, potassium, chloride, phosphate tubular reabsorption, and calcium/creatinine ratio. Diagnosis and type of RTA was based in data obtained.

Nineteen patients was included, 17 female and 2 male, age 7.89 ± 4.01 (2 – 14 years). In all patients 2 hour urine collection was obtained, in 2 patients bicarbonate test was not finished because can not mantain a venous line to obtain blood specimens. In bicarbonate test found 16/19 patients with distal tubular acidosis (DTA), 1/19 proximal tubular acidosis (PTA) and 2/19 mixed tubular acidosis (MTA); in urine collection test found 16/19 with DTA, 2/19 PTA and 1/19 MTA. Sensibility, specificity, and predictive positive value was obtained for DTA comparing both tests, results was 93%, 66% and 93% respectively. All variables studied was analyzed through Fisher Cochran test and show no differences attributable to individual variability in all cases, this make useful urine collection test. The analysis of ammonium determination methods using Pearson correlation coefficient (0.981) showed no difference between methods. Incorrect differential diagnosis was obtained in 10.5% of all patients, below that established in sample estimation.

We conclude 2 hour urine collection is useful in diagnosis of renal tubular acidosis, and allow in almost cases determine differential diagnosis of RTA.

CAPITULO 1. MARCO TEORICO Y CONCEPTUAL

1.1 ANTECEDENTES.

La acidosis tubular renal (ATR) es un síndrome clínico frecuente en pediatría caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica producida por una disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido-base, con una función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular . Esta condición fue descrita en 1935, confirmada como una enfermedad tubular renal en 1946 y designada como acidosis tubular renal en 1951.

La ATR, es un síndrome que tiene múltiples etiologías, se divide en dos grandes grupos: La acidosis tubular proximal (ATP) o tipo II y la acidosis tubular distal (ATD) o tipo I. En la ATP existe una disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato, condicionando bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico. El defecto puede ser único, es decir, que sólo involucra la reabsorción de bicarbonato o puede ser parte de una disfunción tubular proximal generalizada, lo que se denomina síndrome de Fanconi, en el que existe además, glucosuria, hiperaminoaciduria e hiperfosfaturia, dando lugar ésta última a hipofosfatemia y raquitismo. Los mecanismos distales de acidificación se encuentran intactos. En la ATD existe disminución en la secreción de iones H^+ y menor regeneración de bicarbonato lo que lleva también a acidosis metabólica crónica, existe una incapacidad para acidificar la orina y mantener un pH menor de 5,5 durante la acidosis.

Existen dos variantes de la ATD, una de ellas se acompaña de pérdidas importantes de bicarbonato por la orina, se le ha llamado

ATR tipo III o mixta, la otra se acompaña de hiperkalemia y se le ha denominado ATR tipo IV o hiperkalémica, la cual puede ocurrir como resultado de una deficiencia de aldosterona o insensibilidad tubular para la aldosterona. Tanto la ATP como la ATD pueden ser primarias o idiopáticas y secundarias a distintas enfermedades, las primarias a su vez pueden ser transitorias o permanentes (1,2,3).

La ATR es un síndrome relativamente frecuente, en el Instituto Nacional de Pediatría se han diagnosticado en los últimos 6 años, un promedio de 3 nuevos casos por mes. El signo predominante es detención de crecimiento, otros síntomas son: vómito, muchas veces asociado a reflujo gastroesofágico, anorexia, constipación, poliuria, polidipsia, propensión a deshidratación con cuadros gastrointestinales intercurrentes, los lactantes presentan retraso en el desarrollo y la dentición, algunos pueden presentar fiebre sin causa aparente, la cual se corrige con ingesta de agua. Otros datos clínicos dependen de las consecuencias metabólicas de los trastornos asociados como hipokalemia, nefrolitiasis o nefrocalcinosis e insuficiencia renal. En caso de acompañarse de hipokalemia, presentan hipotonía muscular que tiende a ser progresiva, el raquitismo es una manifestación temprana en caso de que la ATR sea acompañante de síndrome de Fanconi y tardía en la ATD, la nefrocalcinosis o la nefrolitiasis se observan en la ATD y raramente en la ATP.

Otras manifestaciones clínicas dependen de la enfermedad condicionante en caso de que la ATR sea secundaria y podría haber signos de insuficiencia renal en el caso de que la nefrocalcinosis o la enfermedad original la produzcan.

El diagnóstico sindromático se efectúa al presentar el niño acidosis metabólica hiperclorémica, es decir, con Anion gap normal, sin que presente en ese momento alguna causa sistémica que lo explique, por ejemplo deshidratación; sin embargo, el diagnóstico de la etiología y fisiopatología de la misma requiere pruebas especiales, molestas para el niño y que además requieren una metodología al alcance solo de servicios especializados.

En el INP hemos visto dos problemas en relación con éstos pacientes, el primero es que la ATR no es diagnosticada o se hace en forma tardía y el segundo es que en muchos pacientes no se conoce el tipo de acidosis ni su causa.

El propósito de este estudio es valorar si una prueba relativamente simple, al alcance de muchos laboratorios, es útil para efectuar el diagnóstico de ATR y el tipo de la misma, para lo cual se comparará esta prueba contra la medición del Tm de bicarbonato y la capacidad de acidificación. La prueba con sobrecarga de bicarbonato fue descrita desde 1967 por Edelmann y Rodríguez Soriano y su utilidad para el diagnóstico y tratamiento para pacientes con ATR ha sido bien demostrada. La ventaja de ésta prueba es la certeza del diagnóstico y así una prescripción adecuada del tratamiento, sin embargo, es una prueba costosa, de difícil realización, debido a la incomodidad generada al paciente (4,5).

Cuando un paciente tiene acidosis metabólica hiperclorémica, una de las pruebas más útiles para descartar que la acidosis sea de causa renal es la determinación del amonio en orina.

Para mantener un equilibrio ácido-base, el riñón debe generar bicarbonato metabolizando glutamina y excretando amonio (NH_4).

Durante la acidosis metabólica crónica, el riñón suele responder incrementando la tasa de excreción de amonio. Si la tasa de excreción es baja, podría decirse que el riñón es responsable de causar o perpetuar la acidosis metabólica crónica, condición descrita como ATR distal. En una acidosis metabólica hiperclorémica, el primer paso es evaluar la tasa de excreción de amonio en la orina. La medición directa del amonio generalmente no está disponible en la mayoría de los laboratorios, por lo tanto una estimación indirecta es obtenida con el anion gap urinario ($\text{Na} + \text{K} - \text{Cl}$) o brecha aniónica urinaria, aunque los reportes de su utilidad son contradictorios. Si la suma de Na y K es mayor que el cloro urinario, entonces hay una acidosis metabólica hiperclorémica debida probablemente a una excreción disminuída de amonio. Es importante reconocer que el pH urinario puede ser engañoso cuando se evalúa inicialmente la causa de esta acidosis, y no necesariamente refleja la tasa de excreción del amonio. De tal manera que si el amonio se encuentra aumentado se descarta la ATR (a excepción de algunos pacientes con ATP)(6,7,8). Aún así, si tenemos la excreción de amonio disminuída, únicamente confirmamos el diagnóstico de ATR, pero no el tipo de acidosis.

El tratamiento sindromático es a base de soluciones alcalinizantes, sin embargo, la dosis y tratamientos complementarios dependen del tipo de ATR que se trate, de ahí la importancia del diagnóstico, y el tratamiento específico dependerá del tipo o de la causa de la ATR (9,10).

La recolección de orina de dos horas es un método sencillo, teniendo como ventaja que es un método rápido, sin embargo una de las grandes desventajas de la prueba es que no determina el Tm de

bicarbonato ni se puede cuantificar la capacidad de acidificación distal a diferentes valores de bicarbonato plasmático.

No encontramos reportes de la metodología que proponemos mediante la colección de orina de 2 hrs, pensamos que mediante una colección corta podremos en primer lugar efectuar el diagnóstico de ATR y en segundo, diferenciar los tipos de acidosis.

1.2 JUSTIFICACION.

Considerando el tiempo y el costo de la realización de la prueba de sobrecarga de bicarbonato, se evaluará la utilidad clínica y eficacia de la recolección de orina de 2 horas para clasificar a los pacientes con acidosis tubular renal y evaluar su tratamiento.

La recolección de orina de 2 horas, es una prueba que se realiza en forma rápida, con menor invasión y molestia al paciente, la cual brinda resultados similares a los obtenidos con la prueba de sobrecarga de bicarbonato, con un menor costo y utilización de recursos humanos y materiales.

1.3 DEFINICIONES OPERACIONALES

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Acidosis metabólica hiperclorémica con anion gap normal, sin que en ese momento tenga alguna causa sistémica que los explique y con una filtración glomerular superior a 50 ml/min. Ejemplo: hipovolemia, insuficiencia cardíaca, infecciones severas, intoxicaciones, errores congénitos del metabolismo.

ACIDOSIS METABÓLICA

Gasometría con pH menor de 7.4 y bicarbonato menor de 21. También consideraremos los pacientes que tengan un trastorno mixto es decir, alcalosis respiratoria con acidosis metabólica definida con un pH mayor de 7.4 y con un bicarbonato plasmático inferior a la compensación esperada para el grado de alcalosis, en estos casos se utilizará la siguiente fórmula:

Para alcalosis respiratoria aguda: $\Delta \text{HCO}_3 = \Delta \text{pCO}_2 + 0.2 \pm 2$

Para alcalosis respiratoria crónica: $\Delta \text{HCO}_3 = \Delta \text{pCO}_2 + 0.8 \pm 2$

ANION GAP O BRECHA ANIONICA

Representa los aniones no medibles.

Normalmente es de 12 ± 2 mEq, en la ATR se encuentra normal, lo que permite diferenciar las acidosis por acúmulo de diferentes ácidos orgánicos en los que aumentan sus aniones acompañantes como es el caso, por ejemplo, de la acidosis láctica, diabética o urémica.

FILTRACIÓN GLOMERULAR

La filtración glomerular es la cantidad de plasma que es filtrada por los glomérulos en la unidad de tiempo, generalmente se expresa en ml/min. La forma de medirla más utilizada clínicamente es la depuración de creatinina, sin embargo, su exactitud depende de que la orina se colecte adecuadamente y que se anote el tiempo de colección en forma precisa.

Lo normal es de 120 ± 15 ml/min./1.73 m² SC

ACIDOSIS TUBULAR PROXIMAL (ATP)

Diagnóstico de certeza: Determinación mediante la prueba de sobrecarga con bicarbonato, con un umbral plasmático y un Tm de bicarbonato disminuidos.

ACIDOSIS TUBULAR DISTAL (ATD)

Diagnóstico de certeza: Durante la prueba de sobrecarga de bicarbonato, si se encuentra una acidez de titulación y/o una excreción de amonio inferior a lo esperado para la edad. Se dividirán en 3 subgrupos:

- a) Acidosis tubular clásica. Tienen acidez de titulación y amonio disminuidos.
- b) Acidosis tubular distal con pérdida de bicarbonato. Tiene acidez de titulación y/o amonio disminuidos más Tm de bicarbonato disminuido y umbral plasmático de bicarbonato disminuido.

- c) Acidosis tubular hiperkalémica. Tienen acidéz de titulación y/o amonio disminuidos más potasio sérico alto y excreción de potasio disminuída.

T_m DE BICARBONATO

Capacidad de reabsorción máxima de bicarbonato. Lo normal para niños de 2 a 17 años es de 2.1 a 2.9 mmol/100 ml de filtrado glomerular.

En condiciones normales todo el bicarbonato filtrado es reabsorbido. El sitio principal de reabsorción de bicarbonato es el túbulo proximal, el cuál es responsable de la reabsorción de un 85 a 90% de toda la carga filtrada. El sistema reabsortivo se caracteriza por un nivel máximo de transporte (T_m) que se satura cuando la concentración plasmática de bicarbonato supera los 22mMol/l en lactantes y 23 a 24mMol/l en niños.

UMBRAL PLASMÁTICO DE BICARBONATO

Es la cifra en plasma durante la cual se excretan mas de 0.02 mmol de bicarbonato/100 ml de filtrado glomerular. Lo normal en los lactantes es de 21.5 a 22.5 mmol/L aumentando con la edad hasta 24 a 26 en el adolescente.

ACIDEZ TITULABLE

Los ácidos fijos procedentes del metabolismo se excretan en el túbulo distal como hidrogeniones, los cuales son amortizados con aniones, presentes en la orina, principalmente fosfatos. El pH urinario está en proporción inversa con la excreción de ácido como acidéz titulable y

en proporción directa con la masa de aceptores de protones. Cuando el ácido libre se neutraliza por amonio que actúa como un aceptor de protones, disminuye la acidez de titulación.

AMONIO.

Algunos de los ácidos fijos se excretan como sales de amonio. Estos son ácidos libres que han sido neutralizados por el amoniaco. La respuesta normal del organismo ante un estado de acidosis metabólica es aumentar la eliminación de ácidos como acidez de titulación y principalmente aumentando la excreción de amonio. Los valores normales encontrados por Edeman (11) son los siguientes:

TABLA 1. VALORES NORMALES DE AMONIO Y ACIDEZ
TITULABLE

EDAD	AMONIO.	ACIDEZ TITULABLE
	$\mu\text{Eq}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$	
Lactantes (1 a 16 meses)		
Período control	32 ± 6.6	53 ± 9.8
En acidosis por cloruro de amonio	57 ± 8.6	62 ± 9.8
Niños (7 a 12 años)		
Periodo control	25 ± 6.4	15 ± 4.8
En acidosis por cloruro de amonio	80 ± 7.4	50 ± 6.2

EXCRECION NETA DE ACIDOS (ENA)

Como consecuencia del metabolismo normal existe una producción diaria de hidrogeniones que provienen del metabolismo de sulfoproteínas y fosfoproteínas que suministran ácido sulfúrico y ácido fosfórico respectivamente, así como de la oxidación incompleta de grasas y carbohidratos.

La cantidad neta de ácido excretada por el riñón diariamente iguala a la producción diaria de ácido por el organismo manteniendo el equilibrio ácido-base en una dieta constante. Lo normal es de 1 a 3 mEq/Kg/24 hrs.

RELACION CALCIO / CREATININA

Índice utilizado con el objeto de valorar si existe hipercalciuria que se observa frecuentemente en la acidosis tubular distal y es causa de nefrocalcinosis. Se obtiene dividiendo la concentración urinaria de calcio en mg sobre la concentración urinaria de creatinina en mg. El límite superior normal para adultos y escolares es de 0.2, en los preescolares de 0.3 y en los lactantes es mayor, hasta de 0.6.

La calciuria es una guía para valorar la efectividad del tratamiento, ya que desaparece al corregir la acidosis.

PORCIENTO DE REABSORCIÓN TUBULAR DE FOSFATOS (%RTP).

El fósforo urinario se determina con el objeto de valorar si no está aumentada su excreción como ocurre cuando hay síndrome de Fanconi. El índice más utilizado es el porcentaje de reabsorción tubular

de fosfatos. Normalmente es mayor de 85%, en caso contrario indica hiperfosfaturia.

ANION GAP URINARIO.

Refleja indirectamente la excreción de amonio. Dado que el amonio es un catión, se excreta acompañado de un anión, principalmente cloro. Si el resultado es una cifra positiva, es decir, el Cl menor que la suma de Na y K, indica menor excreción y por consiguiente, la causa de la acidosis. Su disminución puede estar condicionada por cualquiera de dos factores: defectos en su producción o defectos en su transferencia a la orina final.

FRACCIONES EXCRETADAS DE BICARBONATO, POTASIO, SODIO Y CLORO.

Representan la cantidad excretada de la sustancia en relación a la cantidad filtrada y se expresan en porcentaje. Las más importantes para nuestro trabajo son la fracción excretada de bicarbonato y la fracción excretada de potasio.

La fracción excretada de bicarbonato en condiciones normales es de 0 a 2 % y se altera en los diferentes tipos de acidosis como se mostrará en la tabla No. 2.

La fracción excretada de potasio depende del potasio plasmático, sin embargo en los casos de acidosis tubular hiperkalémica se encuentra disminuída.

El diagnostico de probabilidad con la colección urinaria de 2 hs se basará en cada uno de los tipos y subgrupos de acuerdo a la tabla 2.

Una vez determinado el tipo de ATR los pacientes recibieron solución alcalinizante por vía oral en las siguientes dosis:

ATP : 8 a 15 mEq/Kg/día dividido en 4 dosis (la dosis variará en forma inversa al umbral plasmático de bicarbonato encontrado) .

ATP con síndrome de Fanconi. Igual tratamiento más solución de fosfatos y calcitriol.

ATD clásica: 3 mEq/Kg/día

ATD hiperkalémica. Lo anterior más dieta con restricción moderada de potasio

ATD con pérdida de bicarbonato: 8 mEq/Kg

TABLA 2. DIAGNOSTICO DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL

	ATP	ATD clásica	ATD mixta	ATD hiperkalémica
Con HCO ₃ Plasmático bajo				
K plasmático	NI o bajo	bajo	NI o bajo	alto
K urinario	NI o alto	alto	alto	bajo
Ph urinario	<5.5	>6	>6	<5.5
Anion gap urinario	Negativo	positivo	positivo	positivo
Fe HCO ₃	<2%	<5%	<10%	<5%
Calcio urinario	NI	alto	alto	NI
Amonio urinario	NI	bajo	bajo	bajo
Acidéz titulable	normal	baja	baja	baja
Con HCO ₃ plasmático normal				
K plasmático	NI o bajo	NI o bajo	NI o bajo	NI o alto
K urinario	alto	alto	alto	bajo
Ph urinario	>6	>6	>6	>6
Anion gap urinario	positivo	positivo	positivo	positivo
Fe de HCO ₃	>15%	3 a 5%	5 a 10%	3 a 10%
Ca urinario	NI	NI o alto	NI o alto	NI

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo General.

Demostrar la eficacia de la recolección de orina de dos horas para el diagnóstico de acidosis tubular renal.

1.4.2 Objetivos específicos.

- Comparar la utilidad clínica de la recolección de orina de dos horas contra la prueba de sobrecarga de bicarbonato.
- Valorar si la determinación del Anion Gap urinario es un método indirecto útil de medición del amonio.
- Valorar si la determinación del amonio medido por el autoanalizador es comparable con la medición del amonio medido por la técnica de Nessler.

1.5 HIPOTESIS

1. La recolección de orina de 2 horas es igualmente eficaz que la prueba de sobrecarga de bicarbonato para determinar el tipo de acidosis tubular que presenta el paciente.
2. Ambas pruebas son útiles en la medición de la reabsorción de bicarbonato y la capacidad de acidificación urinaria en presencia de acidosis metabólica.

3. El Anion gap urinario refleja en forma indirecta la excreción urinaria de amonio.

4. La determinación del amonio medido por el autoanalizador es comparable con la medición del amonio medido por la técnica de Nessler.

CAPITULO 2. MATERIAL Y METODOS.

2.1 LUGAR Y DURACIÓN.

Se realizó el estudio en la sala de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, en el período comprendido entre Julio del 2001 a Mayo del 2002. Los pacientes tenían diagnóstico de acidosis tubular renal.

2.2 UNIVERSO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Universo:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de acidosis tubular renal.

Determinación del número de pacientes a estudiar:

Se obtuvo de acuerdo al método de Tang presentado por Gill en 1978 (12).

En este caso se comparan dos métodos de diagnóstico ($t=2$) y para detectar una diferencia entre ellos en las variables en estudio de una desviación estándar se obtuvo que para un $\alpha = 0.05$ con un tamaño de muestra de 20 niños se cometería un error tipo 2 con una probabilidad de 0.12.

2.3 TIPO DE INVESTIGACION

De acuerdo a lo referido por Sosa de Martínez et al. en Acta Pediátrica de México, may-jun 1994, 15 (3): 139-145, el estudio es

observacional, prospectivo, transversal y comparativo, ya que de acuerdo a las definiciones establecidas en la referencia citada, es observacional, ya que el investigador describe o mide el fenómeno en estudio, sin modificar conscientemente ninguno de los factores que intervienen en el proceso. Es prospectivo, ya que la información se recabará en el futuro , en forma planeada, según los criterios establecidos por el investigador específicamente para el estudio. Es transversal, ya que proporciona información sobre un solo momento. Es comparativo ya que la finalidad consiste en comparar las dos pruebas en los niños con acidosis tubular renal.

2.4 CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACIÓN.

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos con diagnóstico de acidosis tubular renal captados en la consulta externa de Nefrología.
2. Filtración glomerular mayor de 50 ml/min/1.73.
3. Consentimiento de los padres.
4. Pacientes mayores de 2 años
5. Pacientes en los que se piense a priori que pueda efectuarse la colocación de sonda vesical y dos vías venosas.



Criterios de exclusión

1. Infección urinaria activa
2. Hipertensión arterial no controlada.
3. K sérico inferior a 2.5 mmol/L
4. Presencia de enfermedad sistémica activa.

Criterios de eliminación.

1. Pacientes en los cuales no pudo mantenerse una vía permeable.
2. Pacientes en los que fue imposible la colocación de sonda Foley.

2.5 METODOLOGIA

Preparación del paciente

El estudio se realizó en la sala de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría, en el período comprendido entre Julio del 2001 a Mayo del 2002. Los pacientes tenían diagnóstico de acidosis tubular renal.

Se hospitalizaron un día previo al estudio y fueron egresados al finalizar la prueba. En caso de que estuvieran tomando alguna solución alcalinizante, se les suspendió el tratamiento por lo menos 3 días previos a la realización de la prueba, para llevarlos a acidosis metabólica, aclarando que ésta medida no pone en riesgo la vida del paciente, ya que se realiza a corto plazo, y en caso de presentarse manifestaciones clínicas secundarias a dicho estado de acidosis, se

excluiría al paciente del estudio y recibiría tratamiento adecuado para corregirlo. En casos de acidosis tubular incompleta, se acidificaron con cloruro de amonio, 100 a 150 mEq/m²SC en una dosis administrada a las 03:00 horas del día del estudio.

Un día previo al estudio se solicitó la recolección de orina de 2 horas. No se colocó para tal efecto sonda de Foley, se realizó con bolsa colectora en lactantes y en frasco en niños mayores. Se tomó gasometría venosa y muestra sérica para química sanguínea y electrolitos. El tiempo de la colección urinaria de 2 horas fué aproximado, lo importante era tomar el tiempo de la primera orina que se desechó, y determinar el tiempo durante el cual se obtuvo la 2^a orina que es la que se analizó inmediatamente para pH y bicarbonato cuyas mediciones se podrían alterar si la muestra no era procesada rápidamente una vez obtenida.

El día del estudio se canalizó vena periférica para administración de soluciones parenterales suficientes para mantener un volumen urinario de 1 a 5 ml/min, calculándolas de acuerdo al siguiente esquema:

Solución inicial: Sol. Glucosado 5%, 15 ml/Kg en 1 hora.

Soluciones siguientes: Sol. Glucosada 5 %, 5 a 7.5 ml/Kg por hora más KCl, más bicarbonato.

Cálculo del potasio:

- a) En caso de tener K sérico normal, se administró en forma proporcional la pérdida del potasio urinario.

- b) En caso de tener el K sérico disminuido, se administró en forma semejante al caso anterior más 20 % de las pérdidas.
- c) En caso de tener potasio sérico alto, en forma semejante pero disminuyendo 20 % de las pérdidas.

Cálculo de bicarbonato:

- a) Corrección del déficit de bicarbonato para llevarlo a 26 mmol/L de acuerdo al siguiente esquema: $26 - \text{HCO}_3 \text{ real} \times (\text{peso} \times .5)$
- b) Mantenimiento de bicarbonato: bicarbonato excretado en el periodo previo.

Se canalizó una segunda vía con una mariposa del No. 24, heparinizada para obtener las muestras durante el estudio cada hora en el tiempo intermedio de la colección urinaria.

Se instaló sonda de Foley con calibre acorde a cada paciente, para facilitar la recolección de muestras de orina. Las muestras se recolectaron cada hora en probetas con aceite mineral, se cubrieron con papel parafilm, y se mantuvieron en hielo, hasta su procesamiento.

La duración aproximada del estudio fué de 9 horas, durante las cuales se tomaron muestras séricas y de orina cada hora. El paciente continuó con dieta normal durante el estudio. Una vez concluido el estudio se retiraron la sonda y vías venosas, y se egresará al paciente a su domicilio, prescribiendo la solución alcalinizante en la dosis apropiada. Habitualmente los pacientes con ATR distal requirieron 3

mEq/Kg/día de bicarbonato dividido en 4 dosis al día. Para los pacientes con ATR proximal, los requerimientos son hasta 10 a 15 mEq/Kg/día. Se valoró el suplemento con sales de potasio de acuerdo al estado clínico del paciente y la presencia de hipokalemia.

2.6 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se evaluaron las características generales como edad y sexo.

Dentro de las variables de laboratorio a estudiar se determinaron tanto en la orina de 2 hrs. como en la sobrecarga de bicarbonato la siguientes:

En sangre: Creatinina, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, pH, pCO₂.

En orina: Volumen/minuto, Creatinina, bicarbonato, pH, acidez titulable, amonio, sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, pCO₂.

Con éstos resultados de laboratorio se obtuvieron las siguientes determinaciones clínicas para ATR:

- a) depuración de creatinina.
- b) bicarbonato filtrado, excretado y reabsorbido, por 100 ml del filtrado glomerular.
- c) Acidez de titulación
- d) Amonio
- e) Excreción neta de ácido.
- f) Anion gap urinario.
- g) FeNa.

- h) FeK.
- i) FeCl
- j) FeHCO₃.
- k) Relación Ca/Cr.
- l) Reabsorción tubular de fosfatos.

El cálculo de cada una de estas variables se efectuó de la siguiente forma:

a) Depuración de creatinina:

$$D_{Cr} = (U \times V)/P \times 1.73/SC$$

Donde:

U = Concentración de creatinina en orina.

V = Volumen urinario/tiempo en minutos.

P = Creatinina plasmática.

SC = Superficie corporal real en m².

El valor normal es de 80 a 120 ml/min/1.73 m² SC y equivale al filtrado glomerular.

b) Bicarbonato filtrado = Depuración de creatinina x bicarbonato plasmático.

Bicarbonato excretado = Volumen minuto x bicarbonato urinario.

Bicarbonato reabsorbido = Bicarbonato filtrado – bicarbonato excretado.

Se obtuvo la máxima cantidad de reabsorción, equivale al Tm de Bicarbonato.

Todos los valores son expresados en mEq/min por 100 ml del filtrado glomerular.

c) Acidez de titulación:

Se midió titulando con hidróxido de sodio la orina hasta llevar el pH urinario a 7.4. El reporte del laboratorio es en mEq/24 hrs. y se lleva a $\mu\text{Eq}/\text{min}/1.73$ por medio de la siguiente fórmula:

$\mu\text{Eq}/\text{min}/1.73 = \text{mEq}/24 \text{ hs}/1.44 \times 1.73/\text{SC}$ del paciente.

d) Amonio: El laboratorio lo determina en $\mu\text{g}/\text{ml}$ y lo expresamos en $\mu\text{Eq}/\text{min}/1.73$ por medio de la siguiente fórmula: $\mu\text{Eq}/\text{min}/1.73 = (\mu\text{g}/\text{ml} * \text{Vol}/\text{min} * 0.05543) * 1.73/\text{SC}$

Los valores normales se muestran en la tabla 2.

e) Excreción neta de ácidos:

ENA = acidez de titulación + amonio – HCO_3 plasmático y se expresa en $\mu\text{Eq}/\text{min}/1.73$.

f) Anion gap urinario:

Anion gap urinario = (Na + K) – Cl urinarios.

g) FeNa (fracción excretada de sodio):

$$\text{FeNa} = \text{U/P Na} / \text{U/P Cr} \times 100$$

Donde:

U = Concentración urinaria

P = Concentración plasmática

De igual forma se realiza la determinación para:

h) FeK (fracción excretada de potasio)

i) FeCl (fracción excretada de cloro).

j) FeHCO₃ (fracción excretada de bicarbonato).

k) Relación Ca/Cr:

Ca urinario en mg/dL/creatinina urinaria en mg/dL.

h) % de Reabsorción tubular de fosfatos:

(% RTP) que se obtiene por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ RTP} = 1 - (\text{U/P fósforo} / \text{U/P creatinina}) \times 100$$

2.7 ANALISIS ESTADÍSTICO

2.7.1 Datos generales.

Se obtuvo la media aritmética de variable edad y desviación estándar así como la representación gráfica de los valores individuales.

2.7.2 Variables de laboratorio y clínicas.

Se obtuvieron las variables clínicas a partir de las variables de laboratorio ya mencionadas así como la media aritmética de todas las variables de la prueba con sobrecarga de bicarbonato y se compararon con la prueba de dos horas.

2.7.3 Planteamiento del ensayo clínico.

El esquema anterior de aplicar las dos pruebas, la de sobrecarga de bicarbonato y colección urinaria de dos horas en cada uno de los 19 pacientes, corresponde a un ensayo clínico en donde se considera la variación individual de cada paciente, y la hipótesis a contrastar es la de igualdad de las medias de los valores obtenidos por las pruebas en cuestión (13).

El esquema de este ensayo clínico a utilizar es el denominado de bloques, considerando cada paciente como un bloque con dos tratamientos, donde se utilizó como criterio de prueba, la técnica del análisis de varianza y como estadístico de prueba la Fc de Fisher-Cochran. (14)

Para el análisis estadístico se utilizó Excel y el paquete estadístico computacional Statistical package for Social Sciences (SPSS v.10)(15).

2.8 HOJA DE RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida para cada una de las variables de laboratorio y las variables clínicas se presentan en una hoja de recolección de información diseñada para la investigación misma que se presenta en el anexo 1.

2.9 ETICA.

2.9.1 Consideraciones éticas.

De acuerdo a lo establecido en la Ley general de Salud y Norma Oficial Mexicana, así como en los acuerdos internacionales para investigación en seres humanos el estudio se clasifica como de riesgo mayor al mínimo, ya que los pacientes requieren de la instalación de vías periféricas así como de sonda urinaria, se extrajeron muestras de sangre y además se suspendió el tratamiento que tenía el paciente, condicionando acidosis, sin embargo, el estudio tiene gran beneficio para el paciente ya que al conocerse correctamente el tipo de padecimiento el tratamiento se ajustará en forma más adecuada y se establecerá el pronóstico. Esto da como resultado que el estudio sea factible y de beneficio para el paciente.

2.9.2 Carta de consentimiento

Se presenta como anexo 2 al final del trabajo.

CAPITULO 3. RESULTADOS.

El estudio se realizó entre Julio del 2001 y Mayo del 2002, en 19 pacientes que tenían diagnóstico de acidosis tubular renal, captados en la consulta externa del servicio de Nefrología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

Durante el tiempo propuesto para la realización del estudio no pudo completarse la muestra de 20 casos, requerida de acuerdo al cálculo de tamaño de muestra, debido a una epidemia de varicela, por lo cual la sala de Nefrología permaneció cerrada por 40 días.

Se incluyeron 17 mujeres (89.5%) y 2 hombres (10.5%), con una edad promedio de 7.89 ± 4.01 años, con un rango de edad de 2 a 14 años. La distribución de pacientes por sexo y grupo de edad se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Distribución de pacientes por género y grupo de edad.

Rango de edad (años)	Masculino	Femenino
2 - 5	1	5
6 - 9	1	6
10 - 14	0	6
Total	2	17

Fuente: Base de datos.

En dos casos, no pudo ser completada la prueba con sobrecarga de bicarbonato hasta el final por no lograr mantener un acceso venoso para la toma de productos.

De los pacientes estudiados 16/19 tuvieron diagnóstico de acidosis tubular distal, 1/19 acidosis tubular proximal y 2/19 tuvieron acidosis tubular mixta, en la prueba con sobrecarga de bicarbonato. Los diagnósticos encontrados en la prueba de 2 horas fueron: 16/19 acidosis tubular distal, 2/19 tuvieron acidosis tubular proximal y 1/19 acidosis tubular mixta, difiriendo de la prueba de sobrecarga con bicarbonato en dos pacientes. Lo anterior se ilustra en la tabla 4.

Tabla 4. Diagnósticos obtenidos en ambas pruebas.

Paciente	Recolección de 2 horas	Prueba de sobrecarga de bicarbonato.
1	ATD	ATD
2	ATD	ATD
3	ATD	ATD
4	ATD	ATD
5	ATD	ATD
6	ATP	ATP
7	ATD	ATD
8	ATD	ATD
9	ATD	ATD
10	ATM	ATM
11	ATD	ATD
12	ATD	ATD
13	ATP	ATD
14	ATD	ATD
15	ATD	ATM
16	ATD	ATD
17	ATD	ATD
18	ATD	ATD
19	ATD	ATD

ATD: Acidosis tubular distal; ATM: Acidosis tubular mixta; ATP: Acidosis tubular proximal.

El tipo más frecuente de ATR encontrado fue la distal clásica, que en los pacientes pediátricos que reciben terapia alcalinizante puede remitir espontáneamente, se disminuye paulatinamente la dosis, hasta suspender el tratamiento.

Las variables determinadas durante el estudio, en ambas pruebas se muestran en la tabla 5, con su promedio y desviación estándar, a partir de las cuales se determinó el diagnóstico de acidosis tubular, así como el tipo. También se muestra el cuadrado medio del error, valor de Fc y valor de p.

Los promedios de las variables significativas para la realización del diagnóstico de las dos pruebas se muestran en la tabla 6. Las variaciones que se observan tienen correlación con el estado metabólico del paciente.

Durante la realización de las pruebas no se reportaron complicaciones, ni se presentó la necesidad de suspender el estudio en ningún paciente por alguna manifestación metabólica del paciente.

Tabla 5. Promedio de las variables del estudio.

Variable	Recolección de 2 horas	Prueba de sobrecarga de bicarbonato.	Cuadrado medio del error	Fc	Valor de p.
Creatinina sérica	0.50 (0.18)	0.54 (0.17)	0.004	2.64	0.121
pH	7.36 (0.03)	7.33 (0.05)	0.001	6.97	0.017
Bicarbonato sérico	19.31 (2.58)	15.3 (2.2)	5.010	30.5	0.0001
Fe bicarbonato	0.42 (0.60)	1.01 (1.25)	0.499	6.53	0.020
pH urinario	6.51 (0.75)	6.22 (0.70)	0.140	5.66	0.029
Acidez titulable	22.41 (31.5)	25.08 (21.39)	409.776	0.016	0.689
Amonio	24.55 (22.01)	42.15 (37.12)	268.839	6.943	0.004
Anion gap urinario	42.50 (28.36)	15.56 (23.03)	474.917	14.509	0.001
Sodio sérico	138.05 (2.66)	132.21 (3.24)	3.459	93.735	0.0001
Sodio urinario	103.13 (57.99)	41.78 (24.91)	1880.074	19.017	0.0001
Fe sodio	0.80 (0.50)	1.13 (0.64)	0.209	5.006	0.038
Potasio sérico	3.92 (0.61)	3.56 (0.81)	0.106	11.620	0.003
Potasio urinario	49.73 (35.19)	24.08 (27.98)	546.817	11.428	0.003
Fe potasio	16.10 (17.26)	32.15 (52.43)	1495.840	1.637	0.217
Cloro sérico	105.42 (4.89)	104.5 (5.24)	4.726	1.705	0.208
Cloro urinario	110.45 (64.53)	58.29 (42.28)	1756.320	14.715	0.001
Fe cloro	5.01 (4.40)	2.34 (2.99)	10.082	6.731	0.018
Calcio sérico	9.53 (0.43)	9.02 (0.48)	0.043	52.217	0.0001
Calcio urinario	8.75 (11.61)	6.34 (6.57)	72.535	0.761	0.394
Rel. Ca / Cr	0.24 (0.38)	0.45 (0.52)	0.142	3.012	0.100
Fósforo sérico	4.35 (1.17)	3.41 (1.15)	0.370	22.686	0.0001
Fósforo urinario	31.63 (23.25)	14.43 (11.35)	295.744	9.509	0.006
% RTP	90.41 (10.12)	85.53 (8.20)	63.700	3.449	0.080

Los valores reportados son el promedio de cada variable en las pruebas y en paréntesis se reporta la desviación estándar (\pm SD). Fe: fracción excretada; Rel Ca / Cr: relación calcio-creatinina; % RTP: porcentaje de reabsorción tubular de fosfatos.

Tabla 6. Promedios obtenidos de las pruebas realizadas.

	Recolección de 2 hrs.	Prueba con sobrecarga de bicarbonato.	
		Bicarbonato plasmático bajo.(basal)	Bicarbonato plasmático normal. *
No. de pacientes	19	19	17
PH urinario	6.51	6.22	7.77
Anion gap urinario	42.5	15.56	74.98
Fe Bicarbonato	0.42	1.01	13.98
Fe Potasio	16.1	32.15	40.0
Amonio	24.55	42.15	7.58
Acidez titulable	22.41	25.08	0
Rel. Ca/Cr	0.24	0.45	0.26
% RTP	90.41	85.5	87.9

Fe: fracción excretada; Rel. Ca/Cr: relación calcio / creatinina; % RTP: porciento de reabsorción tubular de fosfatos. * En dos pacientes no se pudo completar la prueba con sobrecarga de bicarbonato.

En la prueba con sobrecarga de bicarbonato se determinó el Tm y el umbral plasmático de bicarbonato, como componentes para el diagnóstico diferencial del tipo de acidosis tubular renal. Los valores obtenidos para cada uno de los tipos se muestra en la tabla 7.

Se obtuvo un Tm de bicarbonato más bajo en la ATR mixta que en la ATR proximal. Lo anterior podría explicarse por la bicarbonaturia que se presenta al corregir la acidosis, sin embargo, dado que se estudió sólo a un paciente el resultado obtenido no es significativo.

Tabla 7. Valores de T_m y umbral plasmático de bicarbonato obtenidos en los diferentes tipos de ATR.

	ATD	AT Mixta	ATP
T _m HCO ₃	2.3	1.9	2
Umbral plasmático	17.2	17.5	17.8

Se obtuvo para el diagnóstico de acidosis tubular distal encontrado a través de la recolección de orina de 2 horas, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo al compararse contra los diagnósticos obtenidos por sobrecarga con bicarbonato, considerada actualmente como el estándar de oro. Los valores se muestran en las tabla 8. Dichos valores no fueron obtenidos para los demás diagnósticos diferenciales, ya que solo se cuenta con un caso de acidosis tubular proximal y 2 pacientes con acidosis tubular mixta.

Tablas 8. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de acidosis tubular distal.

Pacientes estudiados 19 (con acidosis tubular renal)

E16 pacientes con acidosis tubular distal

2 pacientes con acidosis tubular mixta (proximal y distal).

1 paciente con acidosis tubular proximal

	Enfermos Acidosis tubular distal		
	Si	No	
Si	15	1	VPP 93 %
No	1	2	VFN 66 %
Prueba 2 Hr	Sens 0.93	Espec 0.66	

Como se mencionó previamente, los resultados obtenidos de la ATP y ATM no son significativos por el tamaño de la muestra. Tal vez habría sido de utilidad tener un grupo control, sin embargo por ética no se realizó en pacientes sanos.

CAPITULO 4. DISCUSIÓN.

La acidosis tubular renal es un padecimiento frecuente en pediatría, para efectuar el diagnóstico se necesita en primer lugar sospecharlo y en segundo lugar efectuar las pruebas diagnósticas necesarias para confirmarlo y clasificar el tipo de acidosis tubular de que se trate. Son pocas las pruebas clínicas disponibles para fundamentar totalmente dicho padecimiento. La medición del Tm de bicarbonato y de la capacidad de acidificación con o sin determinación de la pCO_2 urinaria en orina alcalina, representan el estándar de oro para el diagnóstico, ya que evalúan tanto si existe un defecto tubular proximal para la reabsorción de bicarbonato como un defecto tubular distal para la secreción de hidrogeniones; sin embargo, implica la necesidad de una gran cantidad de equipo y personal para su realización, así como el malestar generado al paciente por los procedimientos empleados y el tiempo requerido para su realización.

Es por ello que se buscó un método que pudiera reducir todos los inconvenientes de la prueba mencionada, sin disminuir la capacidad de diagnóstico de ATR, por lo cual proponemos la recolección de orina de 2 horas, más las determinaciones en sangre de creatinina, electrolitos y gasometría venosa con lo cual haríamos en primer lugar el diagnóstico sindromático de ATR y en segundo lugar diferenciaríamos los 4 tipos principales de ATR. Una vez clasificada la ATR, si es necesario, en estudios complementarios se puede investigar más acerca de la etiología del trastorno. No obstante que no existen en la literatura reportes sobre el uso de dicha prueba, se ha probado su eficacia para el diagnóstico de

ATR en pacientes ambulatorios del servicio de Nefrología, pero sin realizarse un estudio controlado.

Las razones para la determinación de las mediciones sugeridas tanto en sangre como en la colección urinaria de 2 horas las resumiremos de la forma siguiente:

a) Gasometría venosa, sodio, potasio, cloro, CO₂ plasmáticos. Los pacientes con ATR tienen acidosis metabólica con brecha aniónica normal, en cambio, las acidosis metabólicas con brecha aniónica elevada se observan cuando existe un acumulo de ácidos orgánicos, como ocurre por ejemplo en la acidosis por insuficiencia renal o cetoacidosis. La excepción sería las acidosis tubulares distales incompletas en las cuales, los pacientes pueden tener bicarbonatos séricos en límites inferiores normales y evidenciar las acidosis en situaciones de mayor demanda o en períodos de aceleración del crecimiento. Estos pacientes tienen acidez titulable y amonio disminuidos y pueden desarrollar en el futuro nefrocalcinosis.

b) Determinaciones de creatinina sérica y urinaria. Nos sirven para medir la filtración glomerular y calcular las fracciones excretadas o reabsorbidas. La filtración glomerular está normal o ligeramente disminuída a excepción de algunas formas de ATR hiperkalémica como en las nefritis intersticiales crónicas o nefropatías obstructivas o cuando ya existe nefrocalcinosis.

c) K plasmático y fracción excretada de potasio. Nos ayudan a diferenciar las ATR hiperkalémicas en las que el K plasmático está alto y la FeK disminuída a diferencia de las ATD clásica o mixta en que habitualmente el K plasmático está disminuido y la FEK aumentada. En la ATP, el K

plasmático puede estar normal o disminuido y la FEK normal o disminuída.

d) Fracción excretada de bicarbonato. En presencia de acidosis, tienen un valor diagnóstico relativo ya que en las 3 formas de ATD siempre existe bicarbonaturia, En la ATP, la bicarbonaturia está en relación con el umbral plasmático de bicarbonato y naturalmente con el Tm de bicarbonato, estaría en 0, o inferior al 2 % cuando el bicarbonato sérico se encuentra por debajo del umbral plasmático y también no existiría bicarbonaturia cuando la causa de la acidosis metabólica no es por ATR, Esta determinación tiene valor diagnóstico confirmatorio de ATP cuando se efectúa una segunda determinación después de administrar el tratamiento ya que es mayor de 15%.

e) pH urinario. Si bien el pH en orina únicamente mide el ion H^+ libre que es una mínima parte de la excreción total de hidrogeniones. Es una medida indirecta de la capacidad de acidificación. En presencia de acidosis, en la ATP es inferior a 5.5, en la ATD clásica y mixta, es mayor de 6 y usualmente mayor de 7, en la AT hiperkalémica es variable, generalmente puede alcanzar 5.5. pero en algunas formas es mayor de 6. Se debe tomar en cuenta que cuando hay infección urinaria, el pH puede ascender a 7.

f) Calcio urinario. Aunque la calciuria en general aumenta cuando existe acidosis metabólica, este aumento se hace muy evidente en la ATD clásica y en la mixta, generalmente es normal en la ATP e hiperkalémica, aunque algunas formas de ésta lo pueden tenerlo elevado.

f) Anion gap urinario Como ya habíamos referido, es una medición indirecta de la excreción de amonio que aumenta como respuesta a la acidosis sistémica. En todas las formas de ATD, siempre está disminuido,

es decir, el anion gap urinario es positivo; en la ATP esta normal o sea que el anion gap urinario es negativo, a excepción de los casos en que la causa del trastorno sea un defecto en la producción de amonio por la célula tubular proximal. Naturalmente cuando no existe ATR, el anion gap urinario es negativo.

g) Amonio y acidez titulable. Si se pueden medir, es una indicación real de la capacidad de acidificación renal, Siempre está disminuída en las ATD, su valor principal está en diagnosticar ATD incompletas en que están disminuidos, principalmente la acidez titulable.

h) Fracciones excretadas de sodio y cloro. La FeNa además de que nos permite valorar en forma indirecta el volumen del líquido extracelular, es útil particularmente en los casos de AT hiperkalémica cuando la causa es por un disminución de una hormona mineralocorticoide o por una resistencia a la acción de la misma en donde hay pérdidas de sodio, es decir, se encuentra elevada. La FeCl esta sujeta a muchas variaciones, dependiendo del volumen del líquido extracelular, sin embargo, correlaciona con la excreción de cloro que como habíamos en la excreción de amonio. mencionado, es alta cuando existe aumento

Se compararon las variables de ambas pruebas, las cuales correspondieron con el estado metabólico del paciente. Los pacientes con bicarbonato plasmático igual o mayor a 18 mEq/L requirieron administración de cloruro de amonio para llevarlos a acidosis metabólica, semejando el estado natural previo al inicio de terapia. Al realizar la comparación de ambas pruebas no se encontraron diferencias significativas entre los grupos.

De acuerdo a los resultados obtenidos se determinó que la prueba es eficaz para el diagnóstico de acidosis tubular distal, con una sensibilidad de 93%, especificidad del 66%, sin embargo tiene un valor predictivo positivo representativo (93%), lo cual nos indica que los resultados obtenidos por la recolección de 2 horas, son confiables siempre que nos orienten a ésta patología.

Con respecto a la acidosis tubular mixta, se encontró un paciente con éste diagnóstico a través de la recolección de 2 horas, teniendo dos casos diagnosticados por la prueba de sobrecarga con bicarbonato, no se obtuvieron valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, ya que solo hubo dos pacientes con éste diagnóstico en el estudio.

Con respecto a la acidosis tubular proximal, se encontró que el paciente con dicho trastorno fue identificado por las dos pruebas, sin embargo al igual que la acidosis tubular mixta no pueden obtenerse valores a partir de un solo paciente.

Se determinaron el T_m y umbral plasmático de bicarbonato en la prueba con sobrecarga de bicarbonato los cuáles se encontraron disminuidos en ATP y ATM. Los valores obtenidos fueron menores en la ATM lo cual podría explicarse por la bicarbonaturia que se presenta al corregir el bicarbonato, sin embargo, como ya se mencionó, no es valorable en este estudio por el tamaño de la muestra.

Se corroboró el diagnóstico de acidosis tubular renal en todos los pacientes mediante la recolección de orina de 2 horas, lo cual se planteó como objetivo general del estudio, y esto nos permitirá realizar el diagnóstico en forma rápida, sin requerir de hospitalización del paciente para realización de sobrecarga con bicarbonato, pudiendo reservar dicha prueba para los casos en que exista duda.

Al comparar los diagnósticos obtenidos en cada prueba, y asumiendo que los resultados de la prueba con sobrecarga de bicarbonato son los correctos, se encontró un error global de 10.5% en los diagnósticos dados por la recolección de orina de 2 horas, lo cual la hace una prueba útil, con una falla que justifica su uso, ya que disminuye la necesidad de hospitalización, incomodidad del paciente, dispendio de recursos tanto materiales como humanos.

En dos pacientes no se completó la prueba con sobrecarga de bicarbonato, por la imposibilidad de mantener una vía venosa permeable para la toma de productos, sin embargo, con las mediciones obtenidas se realizó el diagnóstico de ATD, excluyéndolos de los promedios obtenidos de la prueba cuando se alcanzó un bicarbonato plasmático normal.

No se corroboró que el anion gap urinario fuera un método indirecto útil para la determinación de amonio, dado que no se obtuvieron resultados negativos, esto puede ser explicado porque todos los pacientes tenían acidosis tubular renal (ATR) y por lo tanto se esperarían disminución en la excreción de amonio, se necesitaría estudiar pacientes con acidosis metabólica extrarrenal y compararlos con los de ATR.

Con respecto a la determinación del amonio urinario, medido por el autoanalizador con la misma técnica utilizada para la determinación del amonio en sangre diluyendo apropiadamente la orina para que esté dentro del rango analítico (1:100 a 1:1500), se encontró que correlaciona con la medición del amonio en orina medido por la técnica de Nessler, con un coeficiente de correlación de Pearson de 0.981 ($R=0.981$). La curva se muestra en el anexo 7.

Finalmente los valores obtenidos a través de la prueba de Fisher Cochran indican que los valores encontrados por ambas pruebas, y especialmente en las variables utilizadas para el diagnóstico, no difieren importantemente por lo cual la prueba de recolección de orina de 2 horas, se muestra útil para realizar el diagnóstico en una forma rápida, disminuyendo con ello el costo que implica la prueba de sobrecarga con bicarbonato y la necesidad de recursos, así como la molestia que genera en el paciente.

CONCLUSIONES.

La prueba de recolección de orina de 2 horas, de acuerdo a los resultados obtenidos, se muestra de gran utilidad para el diagnóstico de acidosis tubular renal, pudiendo aplicarse en los pacientes en quienes se tenga sospecha de dicho trastorno, en forma rápida y con eficacia sin requerir la hospitalización del paciente así como el consumo de recursos materiales y humanos que necesita la prueba de sobrecarga con bicarbonato. Asimismo permite en la mayoría de los casos establecer el diagnóstico diferencial de acidosis tubular renal.

ANEXOS.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos.	45
Anexo 2. Consentimiento informado.	48
Anexo 3. Distribución de pacientes por grupo de edad y sexo.	50
Anexo 4. Distribución de pacientes por diagnóstico	51
Anexo 5. Gráfica de amonio	52
Anexo 6. Relación entre pH urinario y concentración de bicarbonato plasmático en los diferentes tipos de acidosis	53
Anexo 7. Coeficiente de correlación de Pearson entre las técnicas de determinación del amonio.	55



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.
 PROTOCOLO N° 49/2001.

Diagnóstico de acidosis tubular renal con recolección urinaria de 2 horas. Comparación con la medición de Tm de bicarbonato y la capacidad de acidificación.

Investigador: Dra. Margarita Irene Rocha Gómez.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

I. Datos Generales.

Nombre: _____ Registro: _____

Edad: años _____ meses _____ Género. M (1) _____ F (2) _____

Procedencia: _____ Folio: _____

II. Recolección urinaria de 2 horas.

C R E A T I N I N A							
Tiempo	Vol. Urln.	V/min	O R I N A		SUERO	Dep/SC	Dep/1.73
min	ml	ml/min	mg/dL	mg/min	mg/dL	ml/min	ml/min

B I C A R B O N A T O								
S A N G R E		O R I N A			Filtrado	Excret.	Reabs.	Frac. Ex.
pH	pCO ₂	HCO ₃	Excret.	Excret.	Excret.	Reabs.	Frac. Ex.	

O R I N A								
pH	Acidez	Titulable	A m o n i o		HCO ₃	ENA	PCO ₂	Anion G. urinario

S O D I O				P O T A S I O			
SUERO	O R I N A		Frac. Ex.	SUERO	O R I N A		Frac. Ex.
mEq/L	mEq/L	mEq/min	%	mEq/L	mEq/L	mEq/min	%

C L O R O				C A L C I O			
SUERO	O R I N A		Frac. Ex.	SUERO	O R I N A		Rel. Ca/cr
mEq/L	mEq/L	μEq/min	%	mg/dL	mg/dL	mg/min	μEq/min

F O S F O R O					
SUERO	O R I N A		Frac. Ex.	Dep/SC	Dep/1.73
mg/dL	mg/dL	mg/min	%	ml/min	ml/min

DIAGNOSTICO DE ATR CON RECOLECCIÓN URINARIA DE 2 HORAS.

III. Prueba con sobrecarga de bicarbonato.

C R E A T I N I N A

Muestra No.	Tiempo min	Vol. Urin. ml	V/min ml/min	O R I N A		S U E R O		Dep/SC ml/min	Dep/1.73 ml/min
				mg/dL	mg/min	mg/dL	mg/min		
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
Media									

B I C A R B O N A T O

S A N G R E O R I N A

Muestra No.	pH	pCO ₂	HCO ₂ mEq/L	Excret. mEq/min	Filtrado mEq/min/100 ml de Fil. G.	Excret. Reabs.	Frac. Ex. %
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
Media							

O R I N A

Muestra No.	pH	Acidez mEq/24 h	Titulable μEq/min /1.73	A m o n i o μ/ml	μEq/min /1.73	HCO ₃ μEq/min /1.73	ENA μEq/min /1.73	PCO ₂	Anion G. urinario mEq/L
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
Media									

DIAGNOSTICO DE ATR CON RECOLECCIÓN URINARIA DE 2 HORAS.

S O D I O

P O T A S I O

Muestra No.	S O D I O			Frac. Ex. %	P O T A S I O			Frac. Ex. %
	SUERO mEq/L	ORINA mEq/L	mEq/min		SUERO mEq/L	ORINA mEq/L	mEq/min	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
Media								

C L O R O

C A L C I O

Rel.

Muestra No.	C L O R O			Frac. Ex. %	C A L C I O			Rel. Ca/cr
	SUERO mEq/L	ORINA mEq/L	μ Eq/min		SUERO mg/dL	ORINA mg/dL	μ Eq/min	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
Media								

F O S F O R O

Muestra No.	F O S F O R O			Frac. Ex. %	Dep/SC ml/min	Dep/1.73 ml/min
	SUERO mg/dL	ORINA mg/dL	μ g/min			
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
Media						



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Protocolo: Prueba con sobrecarga de bicarbonato.

Nombre:

Edad:

Domicilio:

Registro:

- La prueba consiste en lo siguiente:
- Se suspenderá el tratamiento con bicarbonato por 4 días, lo cual no pone en riesgo la vida del paciente y en caso de presentar algún síntoma o molestia será tratado de inmediato. En caso de bicarbonato sérico mayor de 18 se administrará cloruro de amonio a través de sonda nasogástrica, ya que el sabor desagradable condiciona vómito, dicha sustancia provocará acidosis metabólica. El día del estudio se colocará suero al paciente para administrar el bicarbonato y las soluciones necesarias para asegurar una cantidad de orina adecuada.

Se colocará en otra vena una mariposa (pequeña aguja) para la toma de muestras cada hora.

Se colocará sonda urinaria (de Foley) de acuerdo a la edad del paciente para facilitar la recolección de orina. Se tomarán muestras cada hora.

Tendrá una duración aproximada de 9 horas durante las cuales el paciente permanecerá en el cuarto clínico de nefrología. Continuará con su dieta normal.

- De acuerdo a los resultados se corroborará el diagnóstico y se reajustará la dosis del bicarbonato.
- Los riesgos de la prueba consisten en infección de vías urinarias por la colocación de la sonda, ardor local e inflamación leve, y moretones así como dolor en los sitios de punción.
- En caso de infección de vías urinarias se indicará tratamiento con antibiótico. En caso de hematoma o dolor se indicarán compresas calientes y valoración de administración de medicamentos para el dolor.
- El paciente se someterá a dos punciones para la canalización de vías venosas periféricas. Se obtendrán de 4 a 5 ml. de sangre por hora.

DIAGNOSTICO DE ATR CON RECOLECCIÓN URINARIA DE 2 HORAS.

- Se someterá a la colocación de la sonda de Foley y se colectarán muestras de orina cada hora (volumen variable), vaciando la vejiga por compresión del abdomen y realización de lavado vesical.
- En caso de alguna duda, durante el tiempo del estudio, en asuntos relacionados con el mismo, o molestias con el paciente que puedan haber ocurrido durante el estudio, se podrán comunicar con la Dra. Margarita Rocha Gómez al tel. 56-06-00-02 extensión 257, o acudir al servicio de Nefrología del Instituto, con domicilio en Av. Insurgentes sur 3700 C, col. Insurgentes Cuiculco.
- Queda explicado claramente que la calidad de la atención de mi familiar no será menor en caso de no aceptar ingresar al estudio.
- También queda entendido que puedo solicitar la salida del estudio en el momento que así lo solicite.
- Se han aclarado todas las dudas a entera satisfacción, autorizando la inclusión de mi paciente en el estudio.

Firma del investigador.

Nombre y firma de padre o tutor.

Lugar y Fecha: _____

Testigo 1

Nombre y Firma _____

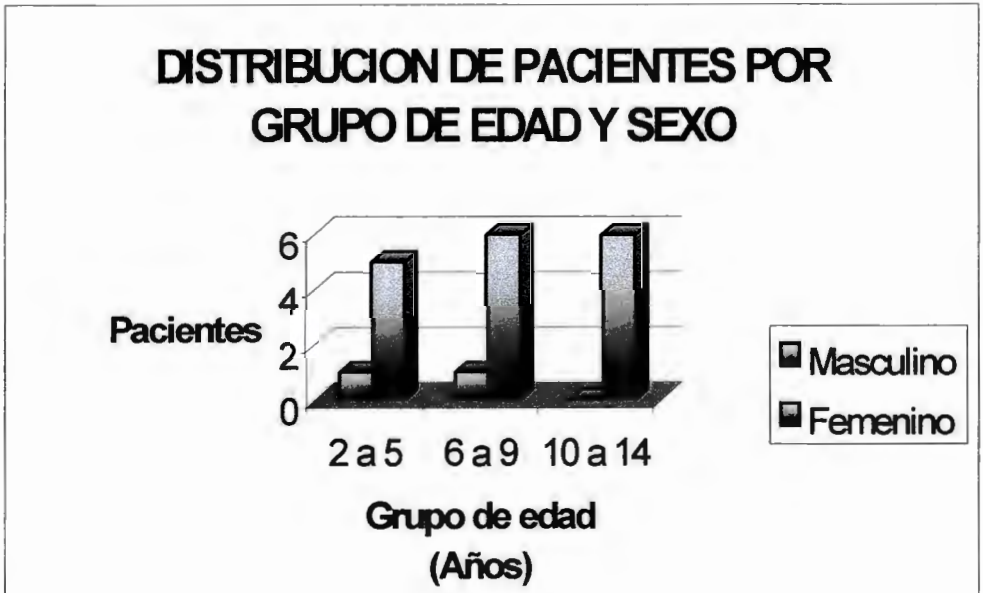
Domicilio: _____

Testigo 2

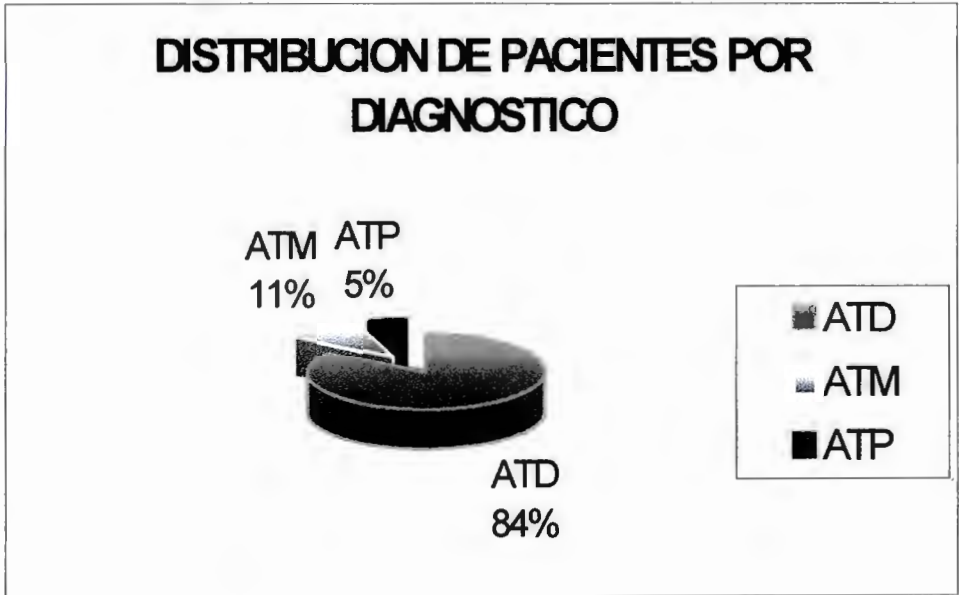
Nombre y Firma _____

Domicilio: _____

Anexo 3.

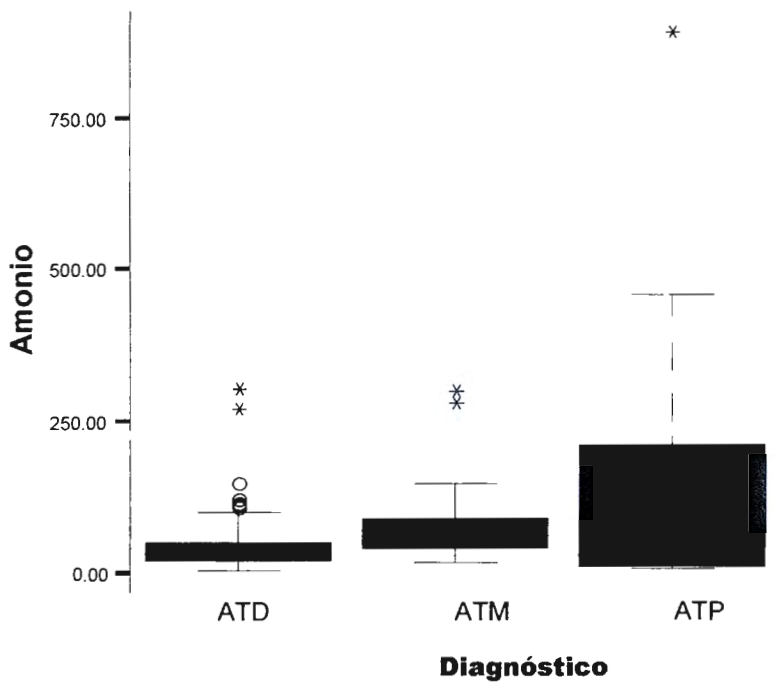


Anexo 4.



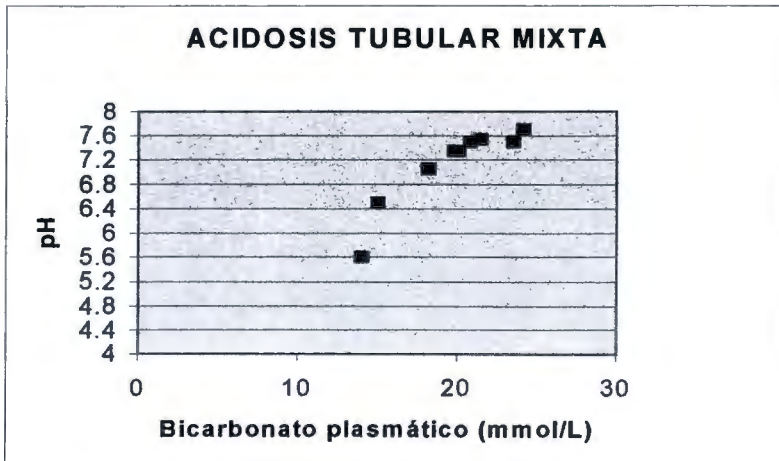
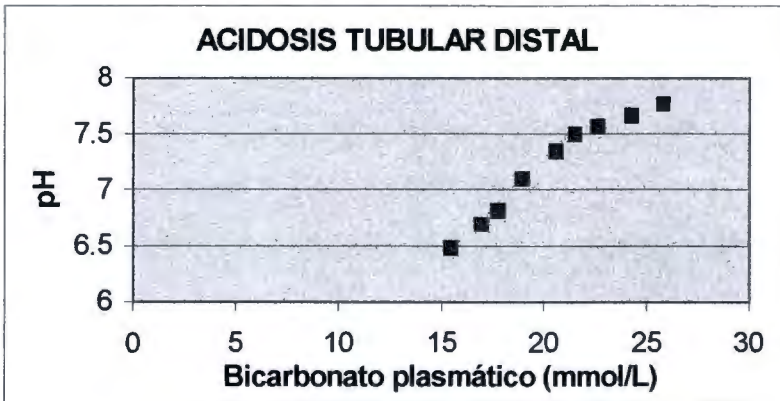
Anexo 5.

RESULTADOS DE AMONIO EN LOS DIFERENTES TIPOS DE ACIDOSIS TUBULAR RENAL.

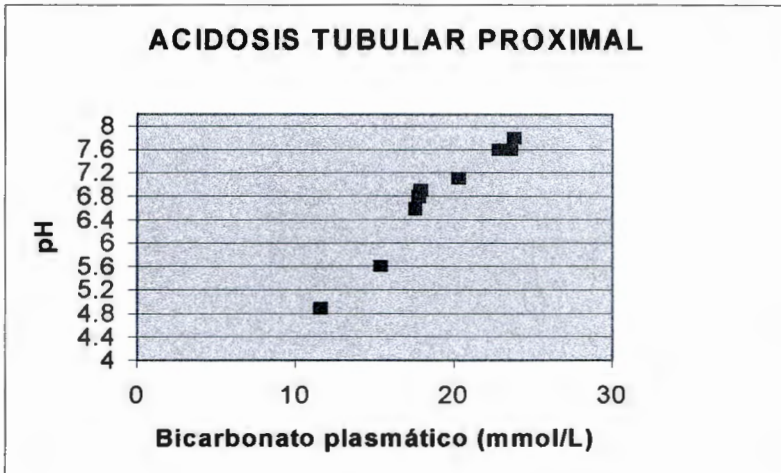


Anexo 6.

RELACION ENTRE pH URINARIO Y CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE BICARBONATO EN LOS DIFERENTES TIPOS DE ACIDOSIS TUBULAR.

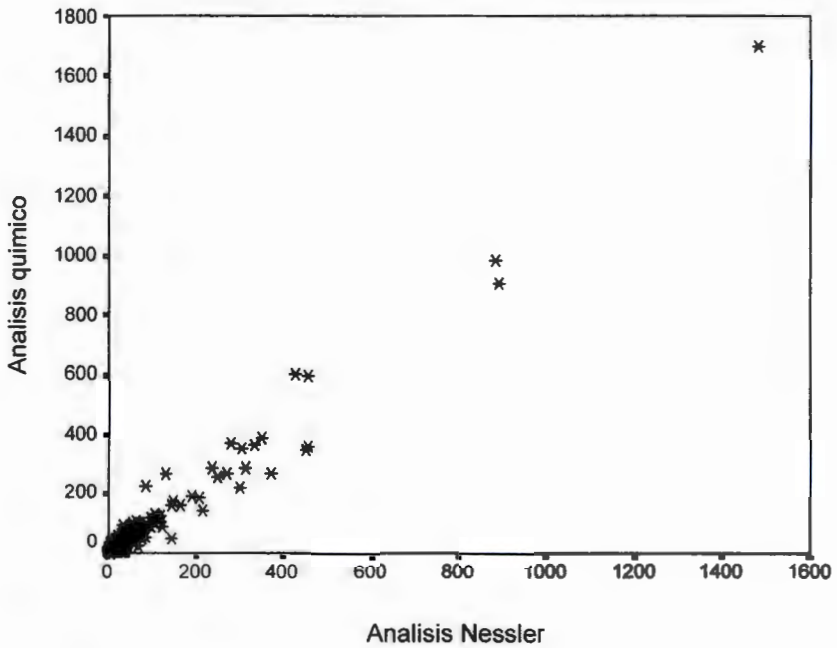


Anexo 6. Continuación.



Anexo 7.

**COEFICIENTE DE CORRELACION DE PEARSON ENTRE
LOS METODOS DE DETERMINACION DEL AMONIO
(R=0.981)**



BIBLIOGRAFIA



1. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis. En Edelmann CM, ed. Pediatric Kidney Disease. E.U.A. 1992: 1737-1764.
2. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. Am J Kidney Dis 2002;13:2171
3. Rodríguez Soriano J: Renal tubular acidosis: The clinical entity. Am J Kidney Dis 2002;13:2186
4. Edelmann JR, Rodríguez Soriano J, et al. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. J Clin Inv 1967;46(8):1309-1317.
5. Caldas M, et al. Primary distal tubular acidosis in childhood: clinical study and long-term follow up of 28 patients. J Pediatr 1992; 121:233-241.
6. Carlise E, Donnelly S, Halperin M. Renal tubular acidosis (RTA): recognize the ammonium defect and forget the urine pH. Pediatr Nephrol 1991; 5:242-248.
7. Wrong O. Distal renal tubular acidosis: the value of urinary pH, pCO₂, and NH₄ measurements. Pediatr Nephrol 1991; 5:249-255.
8. Battle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. The use of urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. N Engl J Med 1988; 318:594-599.
9. Rodríguez Soriano J, Vallo A, Castillo G, Ontiveros R: Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. J Pediatr 101:669-676, 1982.

10. Domrongkitchaiporn S, Khositseth S, Stitchantrakul W, Tapaneya-olarn W, Radinahamed P: Dosage of potassium citrate in the correction of urinary abnormalities in pediatric distal renal tubular acidosis patients. Am J Kidney Dis 2002;39:383-391.
11. Edelman CM Jr, Boichis H, Rodríguez Soriano J, Stark H. The renal response of children to acute ammonium chloride acidosis. Pediatr Res 1: 452-460 (1967).
12. Gill John L. Design and analysis of experiments in the animal and medical sciences 1978; (1) 145.
13. Gill John L. Design and analysis of experiments in the animal and medical sciences 1978; (3) 106.
14. Gill John L. Design and analysis of experiments in the animal and medical sciences. 1978; (2): 170.
15. SPSS Inc. 1998 Statistical package for the social sciences for windows; (8) SPSS Inc. Chicago.

INE
CENTRO DE INFORMACIÓN
DOCUMENTACIÓN