



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA  
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE  
**NEFROLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

**Í N D I C E**

**Editorial**

*Dr. Ramón Exeni .....* |

**MANAGEMENT OF PEDIATRIC PRIMARY UROLITHIASIS**

*Maria Goretti Moreira Guimarães Penido and Uri Sagie Alon .....* 3

**PLAN DE ALIMENTACIÓN HIPOSÓDICO Y  
LA IMPORTANCIA DE SU CUMPLIMIENTO  
EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL**

*Lic. Carina Brenna, Lic. Ma. Clara Gabras, Mg. Sandra Blasi y  
Lic. Clarisa Vezzoni .....* 23

**FISIOLOGÍA EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE**

*Macarena Gajardo Zurita, Gonzalo Mayorga Villouta, Enrique Álvarez Lira (†) .....* 27

**REGLAMENTO DE PUBLICACIONES .....** 60

# Crema de Bismuto Chobet® CON PECTINA

**“REDUCE la ACTIVIDAD  
de la TOXINA SHIGA  
responsable del daño endotelial,  
base patogénica del SUH”**

**“INHIBE la EXPRESIÓN de  
los GENES que CODIFICAN  
la TOXINA SHIGA en la  
Escherichia coli infectada”**



MASSO, M.; GARCIA, H.; GAGUINE, S.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.

El Gel de Hidróxido de Bismuto protege el colon humano de la acción patogénica de *E. Coli* O157:H7 Productor de toxina shiga tipo 2. *Physiological mini Reviews*. 2014; Vol 7 3 RD National Meeting of teachers of physiology and biophysics Congress of the Argentinean Physiological Society 2014 October: 132.

MASSO, M.; GARCIA, H.; ZOTTA, E.; IBARRA, C.

Bismuth hydroxide gel prevents human colon from cytotoxic action induced by EHEC. VETEC 2015 9th International Symposium On Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing Escherichia coli Infections.

SUBILS, T.; CASABONNE, C.; BALAGUE, C.

The inhibitory effect of colloidal bismuth hydroxide gel on *Escherichia coli* O157:H7 and on the activity of Shiga toxins», *BMC Research Notes*, 2014, 7:875.

**El uso combinado de Crema de Bismuto Chobet con pectina y Sales de Hidratación Oral (SHO):**

- **DISMINUYE la DURACIÓN de la DIARREA**
- **REMITE LA DIARREA CASI DOS VECES MÁS RAPIDAMENTE frente a aquellos paciente que solo recibieron SHO**

Oviedo, A.; Díaz, M.; Valenzuela, M.L.; Vidal, V.; Racca, L.; Bottai, H.; Priore, G.; Peluffo, G.; Di Bartolomeo, S.; Cabral, G.; Toca, M.C. Acute Diarrhoea in Children: Determination of Duration Using a Combined Bismuth Hydroxide Gel and Oral Rehydration Solution Therapy vs. Oral Rehydration Solution. *Children* 2016, 3, 45.

Ante  
los PRIMEROS  
SINTOMAS de  
DÍARREA



Para mayor información consulte a nuestro  
Departamento Científico: 4545-5454

**SACH** soubeiran chobet  
ESPECIALIDADES MEDICINALES DESDE 1912



ASOCIACIÓN  
LATINOAMERICANA DE  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA  
Miembro de la  
INTERNATIONAL  
PEDIATRIC NEPHROLOGY  
ASSOCIATION (IPNA)

### Consejo Directivo

#### Secretaria General

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

#### Secretario Tesorero

Nilka De Jesús Gonzalez (Puerto Rico)

#### Ex-Secretario General

Vera Koch (Brasil)

#### Secretario General Electo

Francisco Cano (Chile)

### SECRETARIOS ASISTENTES

#### Zona 1:

México, Centroamérica y Caribe

Judith Exanthus (Haití)

Yolanda Fuentes (México)

#### Zona 2:

Venezuela, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia

Marcos Saldaña (Bolivia)

Peter Hualipa (Perú)

#### ZONA 3:

Paraguay, Uruguay, Brasil, Argentina, Chile

Laura Alconcher (Argentina)

Felipe Cavagnaro (Chile)

### Representantes ante IPNA

Francisco Cano (Chile)

Jaime Restrepo (Colombia)

Florencio Mc Carthy (Panama)

Mara Medeiros (México)

Paulo C. K. Nogueiras (Brasil)

Natalia Mejía (Colombia)

Nilzete Liberato Bresolin (Brasil)

### Editor Jefe de la Revista Archivos

#### Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni (Argentina)

#### Presidente del Congreso ALANEPE 2020

Mara Medeiros (México)

Edición digital.

Registro de la Propiedad Intelectual: 329.386.

Los trabajos y opiniones que se publican en Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica son de exclusiva responsabilidad de los autores.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o trasmisida en ninguna forma y por ningún medio digital, mecánica, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo escrito de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

# ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

**Editor Responsable:** Dr. Ramón Exeni (Argentina)

**Coeditores:**

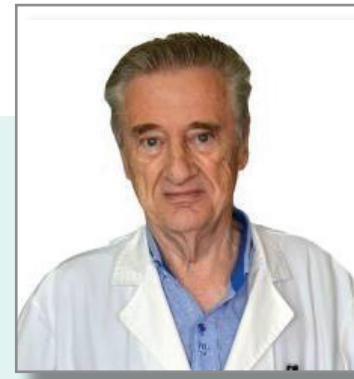
Carlos Saieh Andonie (Chile), Francisco Cano (Chile),  
Marcelo Tavares (Brasil) y Mara Medeiros Domingo (México)

### Comité Editorial

- Adragna, Marta (Argentina)  
Alconcher, Laura (Argentina)  
Alvarez, Enrique (Chile)  
Ariza, Marcos (Venezuela)  
Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)  
Barros Amin, Adauto (Brasil)  
Bercowsky, Alberto (Venezuela)  
Bibiloni, Norma (Argentina)  
Bonilla, Felix Melvin (Puerto Rico)  
Bosque, Milagros (Venezuela)  
Bresolin, Nilzette Liberato (Brasil)  
Briones, Liliana (Argentina)  
Caletti, María Gracia (Argentina)  
Cánepa, Carlos (Argentina)  
Casellas, José María (Argentina)  
Cavagnaro, Felipe (Chile)  
Caviedes, Nury (Venezuela)  
Chávez, Juan (Venezuela)  
Delucchi Bicocchi, María Angela (Chile)  
Delgado, Norma (Argentina)  
Diéguez, Stella (Argentina)  
De la Cruz Paris, Jorge (Colombia)  
Exeni, Andrea Mariana (Argentina)  
Exeni, Claudia Elena (Argentina)  
Espinosa, Digna (Cuba)  
Fernández de Castro, Juan (México)  
Ferraris, Jorge (Argentina)  
Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)  
Florín, José (Cuba)  
Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)  
Freundlich, Michael (USA)  
Gallo, Guillermo (Argentina)  
García Alvarez, Ramiro (México)  
García Druck, Clotilde (Brasil)  
Garin, Eduardo (USA)  
Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)  
Goldraich, Noemí (Brasil)  
Gómez, Ariel (USA)  
Gordillo de Anda, Rodolfo (México)  
Gordillo Paniagua, Gustavo (México)  
Gordillo, Berta Blum de (México)  
Goretti Penido, María (Brasil)  
Grimoldi, Irene (Argentina)  
Grüñberg, José (Uruguay)  
Guignard, Jean-Pierre (Suiza)  
Hernández, Rodolfo (Costa Rica)  
Higuera, Walter (Perú)  
Inchaurregui, Elida (Argentina)  
Koch, Vera (Brasil)  
Lagomarsino, Edda (Chile)  
Lahoz, Marta (Argentina)  
Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)  
Laso, María del Carmen (Argentina)  
Lima, Leonora (Brasil)  
López, Michelle (Venezuela)  
Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)  
Martini, Rodolfo (Argentina)  
Mayado, Cristina (Uruguay)  
Medeiros Domingo, Mara (México)  
Mejía, Natalia (Colombia)  
Mena Castro, Emilio (República Dominicana)  
Mendilaharzu, Fernando (Argentina)  
Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)  
Miceli, Susana (Argentina)  
Monteverde, Marta (Argentina)  
Mora Muñoz, Alejandra (México)  
Mota Hernández, Felipe (México)  
Muñoz Arispe, Ricardo (México)  
Ojeda Duran, Simón (México)  
Orta Sibu, Nelson (Venezuela)  
Pinto, Viola (Chile)  
Rahman, Ricardo (Argentina)  
Rebori, Anabella (Uruguay)  
Remedi, Roberto (Argentina)  
Repetto, Horacio (Argentina) †  
Restrepo, Consuelo (Colombia)  
Restrepo, Jaime (Colombia)  
Reyner, Loza (Perú)  
Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)  
Rodríguez Soriano, Juan (España)  
Sakihara Asato, Graciela (Perú)  
Saldaña, Marcos (Bolivia)  
Salusky, Isidro (USA)  
Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)  
Sebastián Ruiz, María José (México)  
Seguías, Nahem (Venezuela)  
Sierra, Alicia (Argentina)  
Strauss, José (USA)  
Toporovsky, Julio (Brasil)  
Urdaneta, Eliexer (Venezuela)  
Valdez, Martín Santiago (Cuba)  
Vallejos, Graciela (Argentina)  
Valles, Patricia (Argentina)  
Vásquez, Luis (Argentina)  
Vázquez, Aida (Argentina)  
Velasco Suárez, María (Uruguay)  
Velásquez Jones, Luis (México)  
Viard, Verónica (Argentina)  
Verocay, Cristina (Uruguay)  
Wainsztein, Raquel (Argentina)  
Zilleruelo, Gastón (USA)

## EDITORIAL

*El 7 de enero de 2019, la Pediatría perdió al Dr. Horacio A. Repetto, uno de sus máximos referentes. Este número esta dedicado a su recuerdo.*



*Solo cuando se pierde un ser humano de la calidad de Horacio Repetto se toma dimensión de sus excepcionales cualidades. Se extrañarán su sabiduría, su honestidad, su conocimiento, sus consejos.*

*Las circunstancias de la vida nos llevaron a compartir funciones en la Sociedad Argentina de Pediatría, en ALANEPE y muy especialmente en la Sociedad Internacional de Nefrología Pediátrica donde por 6 años formamos parte de la Comision Directiva. Esto trajo como consecuencia el haber compartido viajes a los lugares más lejanos dos veces por año. A partir de allí no gané un colega, gané un hermano. El tema central de los viajes fue siempre el sodio, el potasio y el estado base, y creo haber aprendido de él en esos viajes más de lo que hubiera imaginado.*

*Su formación científica era perfecta. No creo haber conocido nadie con esa claridad en los conceptos y la capacidad para aplicarlos en su gran pasión: la docencia.*

*Su máximo orgullo fue la creación del Servicio de Nefrología del Hospital Alejandro Posadas donde junto a Luis Vazquez y un calificado grupo de nefrólogos organizaron un Servicio de la máxima jerarquía.*

*Tenía en su corazón el Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría: permanentemente destacaba el rol de este Comité en la unión de los nefropediatras argentinos. Las reuniones ya nunca será iguales a partir de su ausencia.*

*En el Departamento de Pediatría de la UBA y en el Consejo de Evaluación Pediátrica de la Sociedad Argentina de Pediatría su palabra siempre fue respetada y su claridad de conceptos serán una tradición.*

*Para finalizar, dos aspectos de su vida a destacar: su excepcional formación cultural, en la música en especial y su papel guía como esposo, padre y abuelo de una numerosa familia que tuvo el privilegio de formarse a su lado aprovechando sus inigualables valores.*

*Adiós, Horacio.*

**Dr. Ramón Exeni**  
Editor  
**Archivos Latinoamericanos**  
**de Nefrología Pediátrica**



Dres. Gustavo Gordillo, Ramón Exeni y Horacio Repetto.



Dres. Diana Massó y Horacio Repetto.



Dres. Ramón Exeni y Horacio Repetto.



Dres. Diana Massó, Horacio Repetto y Diego Ripeau.



Dres. Horacio Repetto, Diana Massó y Luis Vázquez.



Dr. Horacio Repetto.



Reunión de ex Residentes del Hospital Posadas en 2018.

Fotos  
familiares  
del  
Dr. Horacio  
Repetto.



Asado con los integrantes del Servicio de Nefrología  
Pediátrica del Hospital Posadas, el 2 de noviembre de 2018.

# MANAGEMENT OF PEDIATRIC PRIMARY UROLITHIASIS

Maria Goretti Moreira Guimarães Penido<sup>a</sup> and Uri Saggie Alon<sup>b</sup>

## INTRODUCTION

There is evidence that over the past few decades pediatric urolithiasis has become more common.<sup>1-7</sup> It affects children of all ages and is the end product of a multifactorial process. In industrialized countries 80-90% of the stones are composed of calcium oxalate, calcium phosphate or a mixture of both. The increased incidence and prevalence of urolithiasis are associated with considerable morbidity and high recurrence rates.<sup>5,8</sup> The reasons for the increased prevalence and incidence of urolithiasis are not completely clear, and have been attributed to climate changes, lifestyle changes, nutritional habits, and possibly other environmental factors.<sup>4,9-12</sup> This review addresses an update on current management and future directions of primary urolithiasis in childhood and adolescence. For the purpose of this review primary urolithiasis is defined as stone formation due an abnormality in urine biochemistry resulting from genetic, acquired or yet unknown etiology.

## ETIOLOGIES

Urolithiasis in children and adolescents is associated with metabolic abnormalities identified in 30% to 84% of the cases.<sup>1,4,7,8,11</sup> In the majority of the studies published worldwide, idiopathic hy-

percalciuria is the most prevalent metabolic abnormality.<sup>1,2,4,7,8,11</sup> Hypocitraturia is the second most prevalent metabolic disorder.<sup>1,4,7</sup> Less common are hyperuricosuria, absorptive hyperoxaluria, cystinuria, and hypomagnesiuria.<sup>4,11,7</sup> However, kidney stone composition can vary in different parts of the world Identifying the metabolic abnormality enables a more specific guidance to non-pharmacological and pharmacological interventions to prevent the recurrent formation of the stones.<sup>4,7,11</sup> Although not a metabolic abnormality *per se*, insufficient urine flow, namely relative “oliguria” is found in a high number of stone formers and at times might be the only abnormality causing stone formation (vide infra) .

A study by Tasian et al<sup>13</sup> have focused on exposure to antibiotics as an explanation for the increased prevalence of urolithiasis. Antibiotics may affect the risk of kidney stones through altered oxalate metabolism by the microbiome. Oxalate is a common dietary constituent and the gut microbiota can degrade it by the activity of multiple organisms, including *Oxalobacter formigenes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli* and others. Nazzal and Blaser have defined these organisms as the collective “oxalobiome” which reduces intestinal oxalate absorption and thus, potentially, can protect from formation of calcium oxalate kidney stones.<sup>14</sup>

a. Pediatric Nephrology Unit. Centre Of Nephrology. Santa Cas de Belohorizonte Hospital. Belo Horizonte Brazil.

b. Bone And Mineral disorders Clinic. Section of Pediatric Nephrology. Children Mercy Hospitals and Clinics. Kansas City USA..

Tasian et al asked whether there is an association between antibiotic use and the risk of developing kidney stones in the subsequent months and years.<sup>13</sup> The authors found that exposure to any of five different major antibiotic classes in the prior 3-12 months before index date was associated with increased risk for kidney stones. The risk was highest following the use of sulfas, cephalosporins, fluoroquinolones, nitrofurantoin/methenamine, and broad-spectrum penicillins. In exploratory analyses, the magnitude of the association was greatest for exposure at younger ages and 3-6 months before the kidney stone diagnosis.<sup>13</sup> Considering the fact that children receive more antibiotics than any other age group, and 30% of the antibiotics prescribed are inappropriate, these findings provide reasons to reduce outpatient antibiotic use.<sup>15</sup> Also, these findings support the hypothesis that by affecting the microbiome and its metabolic proprieties beyond just the intended effect of treating infection, health providers may be unintentionally contributing to chronic disease.<sup>14</sup>

Drug-induced stones represent 1–2% of all renal calculi. The drugs reported to produce calculi are those with high urine excretion rate and poor solubility that favour crystallisation. They include atazanavir, other protease inhibitors, sulphadiazine, ceftriaxone and ephedrine-containing preparations in subjects receiving high doses or long-term treatment. Other drugs provoke the formation of urinary calculi through their action on urinary pH or/and by modifying the metabolism of calcium, oxalate, phosphate, citrate, uric acid or other purines.<sup>16</sup> Examples of the latter are: patients taking uncontrolled calcium/vitamin D supplements, or being treated with carbonic anhydrase inhibitors such as acetazolamide or topiramate.<sup>16</sup>

The association of obesity and metabolic syndrome is considered a risk factor for urolithiasis in adults patients.<sup>17</sup> However, no such association was established in pediatric patients. Kieran et al demonstrated no difference regarding stone properties when BMI was considered.<sup>18</sup>

Dwyer et al and Roddy et al confirmed that no tendency towards obesity was found in stone formers.<sup>3, 19</sup> In the same way, our two studies also did not show this association.<sup>4, 20</sup> In the first study, the prevalence rate of obesity among stone formers was not different from the general pediatric popula-

tion.<sup>4</sup> In the second study we found the same result in American and Brazilian children, suggesting that overweight and obesity are not per se risk factors for urolithiasis.<sup>20</sup> Additional recent studies confirmed that obesity is not a risk factor for nephrolithiasis in children.<sup>12, 21</sup> It should be noted that obesity-associated stones in adults are composed of uric acid whereas most pediatric stones are composed of calcium. It is however unclear whether this difference in stone composition plays a role in the above setting.

Epidemiologic studies have associated urolithiasis with metabolic syndrome and cardiovascular diseases.<sup>22, 23</sup> Its presence increases the risk of diabetes mellitus and hypertension.<sup>24, 25</sup> Swartz et al (2007) and Rosenberg et al (2011) have shown a high probability of complications as recurrent abortions, hypertensive disorders, gestational diabetes, cesarean deliveries and preterm delivery when women present symptomatic urolithiasis during pregnancy.<sup>26, 27</sup> Tangren et al also showed an association between a history of urolithiasis and gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy in women without preexisting diabetes, hypertension, or chronic kidney disease. These alterations were present especially in women with high first trimester body mass index.<sup>28</sup>

## SYMPOMTS AND SIGNS

Pediatric urolithiasis can present as an acute attack, most commonly due to a stone in the ureter, or may be an incidental finding during workup imaging of the abdomen for another reason. The most frequent clinical presentation in adults is renal colic caused by displacement of calculus or clots in the urinary tract. This clinical presentation is also commonly observed in adolescents, however, abdominal pain is the main complaint in school children<sup>29, 30</sup>

In infants and preschool children the presenting symptoms may be even less specific. Gross or microscopic hematuria, urinary tract infection, uncharacteristic abdominal pain and general manifestations such as nausea, vomiting, anorexia and malaise may be present as well.<sup>29, 30, 31</sup>

Although the pediatric urolithiasis could have many different symptoms and signs at clinical onset, long time intervals without urinary complaints may be observed in these patients.<sup>1, 32</sup>

## MANAGEMENT OF THE PEDIATRIC PATIENT WITH ACUTE STONE ATTACK

The main objectives of treatment of the acute pediatric patient are to control the pain, to facilitate the passage of the calculus in the ureter, and to remove it when necessary. All depends on the intensity of the pain and the presence of infection and / or obstruction.

For pain control the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may be indicated as first choice, due to their higher benefits in this situation. Ureteropelvic consequences of the acute attempt to eliminate stones, such as ureteral edema, increased peristalsis and pelvic pressure, may be effectively alleviated by NSAIDs through inhibition of prostaglandin synthesis.<sup>7</sup> During its use, renal function should be monitored due to the risk of nephrotoxicity. In fact, NSAIDs should only be prescribed if renal function is normal and should be discontinued at least three days prior to urological intervention to minimize the risk of bleeding.<sup>7</sup> Other antispasmodic and/or analgesic drugs that could be used for this acute pain control are: scopolamine N-butylbromide, amitriptyline, steroids and morphine. However, morphine and analogues should only be prescribed in cases of intractable pain.<sup>7</sup>

The displacement of calculi in the urinary tract also causes nausea and vomiting. Control of vomiting is important to prevent dehydration, which worsens the prognosis of urolithiasis. This control can be done with ondansetron hydrochloride or dimenhydrinate. During the acute phase, hydration should be increased after the diagnosis of a migrating calculus, considering it may be eliminated. The increased urine flow will be guaranteed by oral or in cases with severe vomiting, diarrhea or lack of oral acceptance by parenteral hydration.<sup>7</sup>

Oliguria is one of the major risk factor for stone formation. According to Miller and Stapleton, children with idiopathic stones have significantly lower urinary volume than normal controls.<sup>33</sup> Borghi et al demonstrated that increased fluid intake significantly reduced the incidence of recurrence of calculus in adults with idiopathic calcium calculi, as well as increased recurrence time.<sup>34</sup> Battino et al demonstrated that urine flow equal to or higher than one mL/kg is protector against calcium oxalate supersaturation.<sup>35</sup> Likewise, Lande et al also showed the

same results in relation to urinary supersaturation of calcium oxalate and calcium phosphate.<sup>36</sup> In 2013, Penido et al reported that 63% of their pediatric patients with urolithiasis had urine output less than 1.0 ml/kg/hr and in 24% no other abnormality was found.<sup>4</sup> Thus, the recommendation for high fluid intake is very important and should be a guideline for all children and adolescents with urolithiasis. However, it has limited success and even after they had been provided with this recommendation they continued to have high urine gravity.<sup>37</sup>

All pediatric acute patients with a stone in their ureter will need laboratory and imaging tests as: urine routine, bacterioscopy of uncentrifuged urine, urine culture and antibiogram, plain abdominal radiography (Rx) and kidney and urinary tract ultrasound (USG). Usually, blood tests are not required, however, in cases with suspected acute pyelonephritis, a complete biochemical evaluation should be performed to appropriate patient monitoring and evaluation of the severity of this clinical condition. It is very important to be aware of the possibility of obstructive pyelonephritis because it constitutes medical emergency with high mortality rate (> 50%). Necessarily, there is no associated renal colic, but flank pain, high fever, oliguria, and prostration can often be found. USG usually presents with dilatation of the renal collecting system.<sup>38</sup>

Usually, USG of the urinary tract suffices regarding diagnosis<sup>4,10</sup>. With respect to therapeutic success, conventional imaging modalities like USG are not inferior. Its main advantages include lack of exposure to radiation and potential adverse effects of contrast media, i.e., in computed tomography (CT) and intravenous pyelography. Another advantage of this technique is follow calculus migration with sequential exams. Although the sensitivity and specificity of CT are highest and it is considered the gold standard test for the urolithiasis diagnostic, USG is recommended as the primary imaging technique.<sup>39,40</sup> However, CT is indicated in specific cases in which USG was not sufficient for a clinical decision concerning the intervention.<sup>41,42</sup> Of note, CT is a costly procedure and not always available and increases the risk for abdominal and pelvic cancer in children.<sup>39</sup> Systematic review of diagnostic accuracy of the use of low-dose non-contrast CT of kidney, ureters and bladder (CT KUB) and ultra low-dose CT KUB for the identification of urinary

tract stones concluded that both provide effective methods of identifying urinary tract stones. High diagnostic accuracy, sensitivity and specificity are maintained despite significant radiation dose reduction in comparison to standard dose CT.<sup>42</sup>

When obstruction is a concern or if anatomic details are necessary, the use of contrast agents may be used.<sup>39,41</sup>

As aforementioned, clinical, laboratory and imaging evaluation should be done systematically at the patient with a migrating calculus. The patient should be instructed to observe the elimination of the stone, because it may occur even without pain. About 60% to 70% of calculi will be spontaneously eliminated and the size and characteristics of the surface limit their passage. The waiting period for stone migration without damage to the renal parenchyma is two weeks, however, the waiting period for stone migration without affecting the kidney function is six weeks at maximum.<sup>43-45</sup> After this period, the patient should be referred to a urologist.<sup>45</sup>

## Medical expulsive therapy

Medical expulsive therapy, including alpha blockers, steroids, and calcium channel blockers, has been studied extensively due to its possible beneficial action by facilitating stone passage and decreasing the need for urologic intervention. In accordance with the results of numerous randomized controlled trials and metanalyses<sup>46-50</sup> the American Urologic Association and the European Association of Urology have recommended that adult patients with ureteral stones less than 10 mm be receive first medical therapy and followed for stone passage.<sup>51,52</sup> Similarly a recent Cochrane review of alpha blockers, reported a significant improvement in stone passage.<sup>53</sup> The alpha-adrenergic blocker is indicated for children over 5 years of age, with symptomatic ureteral or bladder stones, and it should be waited two weeks for its effect. Some urologists believe that for a stone to pass in this population its size should be 5 mm or less.

## Surgical treatment methods

The presence of urolithiasis does not necessarily imply surgical removal. More than 80% of the pediatric stones are eliminated spontaneously. The remaining ones require conservative or surgical treatment. Choosing the most appropriate treat-

ment depends on many factors and there are criteria that help making the decision.

Urologic intervention should be considered in cases of: severe intractable pain, complete urinary obstruction, urosepsis, partial obstruction in a single kidney, acute kidney injury, stones with a diameter bigger than 5 mm, and in cases of struvite stones. As aforementioned another indication is a stone treated medically for two weeks without success.<sup>46,52,53</sup> Therefore, surgical management of a stone is related to its location, symptoms, signs, its effect on the kidneys and at time lack of response to medical treatment<sup>7</sup>.

Surgical procedures in children are the same as in adults. These include extracorporeal shockwave lithotripsy (ESWL), ureterolithotripsy (URSL), retrograde intrarenal surgery (RIRS), percutaneous nephrolithotomy (PCNL) and laparoscopic or open surgery.<sup>54,55</sup> The decision to use one method or another depends on the stone location, its size, estimated composition and the urologist's experience with the method. In recent years the ability of ureteroscopy to access the entire urinary tract has made it first line of therapy.<sup>56</sup> The ideal procedure should be effective, safe and allow the complete evacuation of the stones after the first procedure. Open surgery is rarely conducted and is saved for special circumstances.

Finally, it is important to highlight the criteria for hospitalization of a child or adolescent with an acute urolithiasis. These criteria are: presence of urinary tract infection, urinary obstruction, single kidney, intractable pain, and nausea and vomiting. The latter could lead to dehydration that considerably worsens the prognosis of urolithiasis<sup>7</sup>.

## MANAGEMENT OF THE PEDIATRIC NON-ACUTE PATIENT

After resolution of the acute phase, the pediatric patient will undergo a metabolic evaluation, due to the fact that metabolic abnormalities have been reported in 30% to 84% of all cases.<sup>4,11,31,57</sup> If left unaddressed they carry a high risk of stone recurrence. Milliner and Murphy reported that 221 children have developed one or more kidney stones in mean follow-up of 59 months.<sup>58</sup> Schwarz et al showed a recurrence rate of urolithiasis in children equal to that of adults.<sup>59</sup> Tasian et al reported that pediatric urolithiasis recurrence risk is high and

50% have symptomatic recurrence in three years after the first episode.<sup>60</sup> All evaluations should be performed at least one month after diagnosis of the stone(s) while participants are asymptomatic and on their usual diet, normal fluid intake and physical activities.<sup>4,7,61</sup> Pediatric metabolic testing should consist of: one random urine for urinalysis and pH (preferably checked by pH meter), two 24-h urine collections analyzed for total volume, creatinine, calcium, phosphate, citrate, sodium, potassium, uric acid, oxalate; and one venous blood sample analyzed for creatinine, calcium, phosphorus, uric acid, magnesium, sodium, chloride, potassium, bicarbonate, (parathyroid hormone and 25OH vitamin D if hypercalciuria is confirmed).<sup>4,7,61,62</sup>

For pediatric patients without urinary sphincter control two random urine samples instead of 24-h collection are used. Random urine quantification and its proportion per mg of urine creatinine may allow the identification of the metabolic abnormality.<sup>4,7,61</sup> It is important to remember that urine creatinine can be used as denominator only in those with normal muscle mass. Besides creatinine, the following analytes should be quantified: calcium, citrate, oxalate, sodium, potassium, magnesium, uric acid, phosphate.<sup>4,7,61</sup> Qualitative determination of cystine using the nitroprusside test is acceptable however aminoacids chromatography remains the gold standard for the diagnosis of cystinuria.

When budget is constrained one can apply a simplified protocol that is capable of detecting most of the metabolic diagnoses. Two 24-h urine collections (or two random urine samples when 24-h collection is not feasible) analyzed for volume, calcium, citrate, magnesium, creatinine, uric acid, sodium and potassium; and one venous blood sample analysed for creatinine, calcium, phosphorus, uric acid, magnesium, sodium, chloride, potassium, bicarbonate, will detect the majority of metabolic abnormalities. The rationale for using this simplified protocol is justified by our study, where we found that in order to find other etiologies that it is necessary to study 74 patients to identify one case of secondary/absorptive oxaluria and 222 patients to identify one case of cystinuria, at very high costs.<sup>4</sup>

When a stone is available, clinicians should obtain a stone analysis at least once.<sup>64</sup> Knowledge of stone composition will oriente the physician to-

wards particular etiologies and specific metabolic disorders.<sup>64</sup>

The goal of medical treatment is to correct the metabolic abnormality thus leading to interruption of the growth process of existing calculi as well as prevention of development of new ones. A small percentage of pediatric patients forming urinary stones present no metabolic abnormality<sup>4</sup>. It is also important to note that the composition of the calculi varies according to the different regions of the world.<sup>65</sup>

## Metabolic Diagnosis

Table 1 shows the normal values for the excretion of urine biochemical variables.<sup>4,7,60,67</sup> Identification of the underlying metabolic cause, adequate treatment with supplements, drugs, changes in lifestyle and diet mean prevention, and all these measures together are assigned as metaphylaxis. (*Table 1*).

## TREATMENT

The treatment of urolithiasis, namely prevention of formation of new stones, consists of long-term non-pharmacological measures (hydration, nutrition, physical activity) and specific measures (pharmacological intervention).

### Non-pharmacological intervention

Adequate hydration composes the mainstay of protection against urine supersaturation.<sup>4,35,36</sup> It must be ensured by a urinary flow of at least 1.0 mL/kg/hour to reduce the urinary concentration, but ideally 2.0 to 3.0 mL/kg/hour. The amount of liquid intake should be distributed throughout the day for constant urinary flow maintenance.<sup>7</sup> About half of net quantity must be water and the other half, can be chosen by the patient (juices, teas, etc.). Beverage constituents should be monitored because the relationship of soda based beverages and urolithiasis is yet controversial, But a link is possible especially with beverages containing phosphoric acid.<sup>71-73</sup>

For children, severe dietary restrictions are contraindicated. First because they can hinder adherence to treatment; second, because they can lead to nutritional deficiencies that may be more significant than the urolithiasis *per se* (like reduced bone miner-

al density, height and weight loss, multiple vitamin deficiency, etc.). The diet should be corrected and appropriate to the child or adolescent's needs, and contain no less than the RDA for sodium, potassium,

um, calcium, proteins and calories. The ideal daily intake of sodium varies according to age: 1.2 g for 4-8 years old children, 1.5 g for those aged 9-18 years. The corresponding upper limits are 1.9 g and

**Table I.** Normal values for 24-h urine and random urine in children and adolescents<sup>4,7,38,67,68</sup>

	24-h urine	Random urine corrected by creatinine		Random urine factored for GFR
Volume	≥ 1.0 mL/kg per hour			
Creatinine	2 to 3 yr: 6 to 22 mg/kg > 3 yr: 12 to 26 mg/kg			
Calcium	< 4.0 mg/kg (0.10 mmol/kg)	Age	mg/mg; mmol/mmol	< 0.10
		0-6 mo	< 0.80; < 2.24	
		6-12 mo	< 0.60; < 1.68	
		1-2 yr	< 0.40; < 1.12	
		2-18 yr	< 0.21; < 0.56	
Citrate	≥ 180 mg/g creatinine	≥ 0.28 (mmol/L/mmol/L)		> 0.18 (mg/L/mg/L)
Calcium/Citrate	< 0.33	< 0.33		
Na/K	≤ 2.5	≤ 2.5		
Uric acid	< 815 mg/1.73 m <sup>2</sup> BS	< 0.65		< 0.56 mg < 0.03 mmol
Cystine	< 60 mg/1.73 m <sup>2</sup> BS	< 0.02 (mg/mg)		
		< 0.01 (mmol/mmol)		
Magnesium	> 88 mg/1.73 m <sup>2</sup> BS	> 0.05		
Oxalate	< 50 mg/1.73 m <sup>2</sup> BS < 0.49 mmol/1.73 m <sup>2</sup> BS	Age	(mg/mg)	
		0-6 mo	< 0.30	
		7 mo-4 yr	< 0.15	
		> 4 yr	< 0.10	
Phosphate	TP/GFR: > 2.8 and < 4.4 mg/dL*			

\*Phosphate tubular reabsorption by glomerular filtration rate. GFR: Glomerular filtration rate; BS: Body surface.

Calcium/Citrate<sup>68-70</sup>

2.3 g respectively, above which health risk may be attributable.<sup>74</sup> For population at risk (CKD, Hypertension, Diabetes) the daily sodium intake should be less than 1.5 g. However, more than 88% consume more than the recommended.<sup>75</sup> Penido et al showed that healthy children and adolescents in southeast Brazil ingested much more sodium than the RDA.<sup>67</sup> Higher ingestion of sodium-containing food is associated with increased natriuria, which can cause hypercalciuria, a stone predisposing condition.<sup>76</sup> It is important to note that the elaboration of guidelines for the sodium ingestion is a challenge because more than 75% of the consumed sodium comes from restaurants and processed foods. Only 5% is added during the preparation of the food at home, and 5% during meals.<sup>75</sup>

On the other hand, potassium intake is considered a protector against the formation of urinary calculi. Osorio and Alon showed that supplementation with potassium reduced urine calcium.<sup>68</sup> However, it seems that in its alkali form, potassium has a more potent effect in decreasing urine calcium excretion.<sup>77</sup> A meta-analysis by Lambert et al (2015) showed that supplementation with alkaline potassium salts significantly reduced the renal excretion of calcium, as well as reduced markers of bone resorption.<sup>78</sup> Potassium is mostly provided as dairy products, vegetables and fruits. Its optimal recommendations also vary according to age: 3.8 g for 4-8 years old children and 4.5 g for those between 9 and 18 years.<sup>74</sup> This is roughly equivalent to 3 units of fruit a day. Monitoring of adequate ingestion of these elements can be achieved through determination of urine Na/K ratio, which should be under 2.5.<sup>68</sup>

The amount of calcium in the diet is very important and paradoxically there is a greater risk to form calcium oxalate stones among those who ingest less calcium.<sup>79</sup> As previously mentioned, dietary restriction of the mineral is not recommended because it may result in an increase in urinary oxalate excretion and thus favor an increased risk for the aggregation of calcium oxalate crystals. In addition, it may facilitate the reduction of bone mineral density.

Another possible dietary intervention is the reduction of animal protein intake (such as red meat), because its consumption may raise urinary calcium excretion<sup>7</sup>. The metabolism of ingested protein creates an acid load, due to the oxidation of

organic sulfur in amino acids to sulfate, leading to increased excretion of net acid and calcium. The increase in net acid production inhibits renal tubular calcium reabsorption. Studies in mice have shown that induction of acidosis leads to decreased renal tubular expression of the distal tubular apical calcium channel TRPV5. Mice in which the TRPV5 gene was inactivated did not have an increase in calcium excretion with acidosis.<sup>80,81</sup> Penido et al compared pediatric hypercalciuric patients with controls and observed that urinary and blood uric acid values were significantly higher in patients, suggesting higher protein intake, higher production of acid radicals and higher urinary calcium excretion with bone resorption.<sup>82</sup> More recently, Ferraro et al demonstrated the relationship between potassium, protein, dietary acid load and the risk of incident kidney stones. The authors concluded that increased dietary acid loading is associated with an increased risk of urolithiasis independent of potassium intake, and that diets rich in potassium with reduced animal protein could prevent stone formation.<sup>83</sup> Metabolic acidosis causes bone resorption and consequently, release of calcium from bone.

Stone formation is also associated with ingestion of some sugars like sucrose and fructose, vitamins (vitamin C), whereas magnesium and phytate may provide protection against calculus formation.<sup>84</sup>

Human studies have suggested that diets with a higher intake of vegetables and fruits play a role in the prevention of kidney stones. The main underlying mechanisms of these dietary plants [*Camellia sinensis* (green tea), *Rubus idaeus* (raspberry), *Rubia cordifolia* (common madder), *Petroselinum crispum* (parsley), *Punica granatum* (pomegranate), *Pistacia lentiscus* (mastic), *Solanum xanthocarpum* (yellow-fruit nightshade), *Urtica dioica* (stinging nettle), *Dolichos biflorus* (horse gram), *Ammi visnaga* (khella), *Nigella sativa* (black-cumin), *Hibiscus sabdariffa* (roselle), and *Origanum vulgare* (orégano)] and their isolated phytonutrients in the management of urolithiasis include diuretic, antispasmodic, and antioxidant activity, as well as an inhibitory effect on crystallization, nucleation, and aggregation of crystals.<sup>85</sup> Beside these dietary plants, phytochemicals (catechin, epicatechin, epigallocatechin-3-gallate, diosmin, rutin, quercetin, hyperoside, and curcumin-as antioxidant dietary phyto-phenols) were found to be effective for

the prevention of urolithiasis, interfering on the process of stone formation in the urinary tract.<sup>85</sup> Nirumand et al demonstrate the promising role of dietary plants and phytophenols in the prevention and management of kidney stones; however, More studies are needed.<sup>85</sup>

Finally, it is strongly recommended that a nutritionist be involved to provide the family with the specifics on how to achieve the above nutritional goals. One should keep in mind that nutritional habits cannot be changed overnight, and a gradual change may be more tolerable and successful.<sup>64</sup>

Pediatric stone formers must have regular exercise, since the incidence of stones is directly proportional to physical inactivity and obesity (in adults). However, we must emphasize the care with fluid replacement during and after exercise to protect from dehydration and consequent urine concentration and supersaturation.<sup>7</sup>

## Pharmacological intervention

### Hypercalciuria

The initial approach to hypercalciuric children consists of adequate high fluid intake, low sodium diet, the recommended ingestion (RDA) of protein, calcium and carbohydrates, and encouragement of high intake of fruit and vegetable.<sup>74,86,87</sup> When non-pharmacologic intervention is not enough to correct the metabolic abnormalities there is an indication to add pharmacotherapy.<sup>37</sup> The first line of therapy in pediatric calcium urolithiasis consists of potassium citrate (K-citrate: 0.5 to 1.0 mEq / kg / day). The main reason is the fact of being considered as a supplement, but studies with more detailed information on its effects in the pediatric population are lacking.<sup>88</sup> Citrate is an inhibitor of stone formation. It complexes with calcium (limits calcium supersaturation, prevents nucleation of calcium oxalate and calcium phosphate, prevents crystal agglomeration and growth, and may prevent adhesion of calcium oxalate to renal epithelial cells and reduces the expression of urinary osteopontin), increasing its solubility and decreasing the concentration of free calcium in the urine.<sup>89</sup> Treatment with potassium citrate is the first choice in those with hypocitraturia. While it may be effective also in patients with hypercalciuria one should be cognizant about urine pH, because rendering the urine too alkaline may pro-

mote calcium phosphate precipitation and calcium phosphate stone formation.

The drugs most commonly used in children are the thiazide diuretics. The thiazides diuretics induce renal salt and water loss resulting in contraction of the extracellular volume, which triggers a compensatory increase in proximal Na<sup>+</sup> reabsorption. This enhances the electrochemical gradient, driving passive Ca<sup>2+</sup> transport in the proximal tubule resulting in hypocalciuria.<sup>90</sup> However, thiazides should be used only if there is history of fractures, and if improvements in calciuria levels and symptoms were not obtained.<sup>88,92,93</sup> In more resistant cases, thiazides and K-citrate may be combined. This may result in some increase, but still an insignificant one, in serum bicarbonate concentration.

Life-long hypercalciuria might be an important contributor to diminished bone mass or failure of adequate bone mass gain. Reduced bone mineral density (BMD) with increased bone remodeling has been described in adult patients with idiopathic hypercalciuria since the 1970's.<sup>94-96</sup> Studies in children also have shown reduced BMD, but the precise mechanisms of bone loss or failure of adequate bone mass gain remain as yet unknown. The largest accumulation of bone mass occurs during childhood and adolescence, reaching peak bone mass at the end of the second decade of life.<sup>97-99</sup> This accumulation should occur without interference so an individual can reach his/her genetic potential of optimal bone mass. Any continuous and persistent interference may be a determining factor for low BMD, with an increased risk of osteopenia, osteoporosis and fractures in adulthood.<sup>98,100,101</sup>

Bone mass acquired during childhood and adolescence is a major determinant of adult bone health. Consequently, investigations on bone metabolism and the identification of bone abnormalities in pediatric patients with hypercalciuria are necessary to prevent and treat the potential harmful consequences of this metabolic disorder.<sup>98,99-102</sup> When performed, BMD measurements have consistently disclosed decreased z-scores at the lumbar spine and, to a lesser extent, at the femoral neck.<sup>82,103-108</sup>

As aforementioned, current recommendations for the initial treatment of pediatric hypercalciuria consist of lifestyle changes and adequate diet.<sup>37,87,109</sup> When these approaches fail, pharmacological treatment is indicated,<sup>37,87,109</sup> and it was concluded that

dietary modifications alone do not improve bone mineral density in children with hypercalciuria.<sup>110</sup> In hypercalciuric adults patients with osteopenia treatment with potassium citrate supplementation and/or thiazide diuretics has proved to be effective for controlling urinary calcium excretion and improving reduced BMD.<sup>111-114</sup>

It is not yet clear whether the effect of thiazides on bone mineral density (BMD) in children in relation to bone accretion and bone resorption is important or not. Meanwhile, studies in vitro have suggested that thiazides reduce osteoclastic activity, stimulate osteoblast differentiation and bone mineral formation.<sup>115,116</sup> Studies by Reusz et al and Schwaderer et al demonstrated the beneficial effects of thiazides and/or potassium citrate on bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria.<sup>116,117</sup> In 2012, Penido & Tavares demonstrated an improvement of bone mineral density Z-score in pediatric hypercalciuric patients after treatment with potassium citrate and thiazides, suggesting a beneficial effect and potential need for treatment.<sup>118</sup> The group showed a significantly increased in the BMD z-score of the lumbar spine (L1 - L4) after treatment of the hypercalciuric children and adolescents with thiazides and K-citrate. The authors speculate a beneficial effect on bone mass and if the steady-state positive calcium balance could impact on the achievement of the optimal peak bone mass.<sup>118</sup> In 2008, Freundlich & Alon evaluated the effect of treatment with bisphosphonates in seven patients ages 10–16 years with persistent idiopathic hypercalciuria and reduced BMD. They concluded that the treatment with bisphosphonate normalized urine calcium excretion, eliminated urinary symptoms, and the patients had a significantly improved in reduced BMD. The authors postulated that the bisphosphonates could be a potential new tool in treating children with idiopathic hypercalciuria and reduced BMD.<sup>119</sup>

A current concern is that life-long hypercalciuria might be considered to be a risk factor for changes in bone structure and determination of low bone mass and density throughout life. Recently, Pavlou et al, questioning whether idiopathic hypercalciuria could affect bone metabolism during childhood concluded that children with this alteration had biochemical markers compatible with normal bone formation but they had increased bone resorption.<sup>120</sup>

About the correlation between fractures and hypercalciuria in children and adolescents there is no strong evidence. Study by Olney et al showed that BMD values were lower for the case subjects with fractures, compared with the control subjects. The authors also showed that case subjects with hypercalciuria had lower BMD z scores, compared with the other case subjects and with the control subjects with or without hypercalciuria.<sup>121</sup>

In adult patients with hypercalciuria the use of thiazides still remains a prevalent option of drug treatment. A randomized controlled trial pointed to beneficial effects of citrate use in adults with idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis.<sup>122</sup> Improvement of bone mineral density was also described by Pak et al in adults with calcium oxalate stones after long-term use of potassium citrate.<sup>123</sup> Modifications regarding increased urine pH as well as citrate and potassium levels were described during treatment. In hypercalciuric osteopenic adults, both thiazide diuretics and potassium citrate were previously demonstrated to be effective in simultaneously reversing hypercalciuria and improving reduced BMD.<sup>124,125</sup>

Hypercalciuric patients have a dysregulation of their calcium homeostasis and various mechanisms have been proposed to explain this alterations, including decreased gut calcium absorption, increased bone resorption, decreased renal calcium reabsorption, or any combination of the above, due to either genetic or environmental effects.<sup>117,126,127</sup> Reduced renal phosphate reabsorption also was proposed to be a cause of hypercalciuria in calcium stone formers. Studies have provided evidence that some of hypercalciuric stone formers have significantly lower threshold of tubular reabsorption of phosphate (TP/GFR) and serum phosphorus levels than normal individuals, in the face of normal parathyroid hormone levels.<sup>126,128,129</sup> The hypophosphatemia stimulates 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D production and consequently hypercalciuria.

However, the cause for the altered tubular phosphate reabsorption is not known. The prevalence of a renal phosphate leak, i.e., hypophosphatemia with inappropriately low renal tubular phosphate reabsorption, has been reported to be as high as 53% in recurrent stone formers, but is also present in healthy individuals.<sup>129-131</sup> However, the evidence supporting such a mechanism has been inconclu-

sive. With the exception of one study,<sup>129</sup> no differences in urinary calcium or 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D where detected in some stone formers with or without renal phosphate leak.<sup>131,132</sup>

It was suggested that variations in the klotho-fibroblast growth factor 23 (FGF23) axis could mediate alterations in phosphate handling by the kidney and thus play a role in hypercalciuria, and indeed a few studies in adult calcium stone formers reported some patients with higher FGF23 levels.<sup>128,132,133</sup> In 2017, Penido et al also found no difference in plasma FGF23 levels between hypercalciuric and control children. Pharmacologically treated patients had significantly lower urine calcium excretion rate, lower plasma FGF23 levels, and elevated TP/GFR and serum phosphate without significant changes in serum PTH values.<sup>134</sup> Recently (2019), Dhayat et al also found that the renal phosphate handling is not correlated to FGF23 levels. Furthermore, a low TmP/GFR (i.e. a renal phosphate leak) is associated with higher urinary calcium excretion.<sup>135</sup> A better understanding of bone metabolism, the renal phosphate handling, and the identification of abnormalities in children and adolescents with idiopathic hypercalciuria need to be considered in order to prevent potential harmful consequences of this metabolic disorder.

### Hypocitraturia

Hypocitraturia is a risk factor for kidney stones and it is the second single abnormality found in pediatric stone formers. Initial approach to hypocitraturia consists of dietary recommendations with the goal to increase urinary citrate excretion. This is due to the fact that urinary citrate inhibits stone formation by forming a soluble complex with calcium, thus resulting in a reduction of available calcium for binding with oxalate or phosphate. Citrate excretion can be enhanced by alkalinizing the plasma by the administration of potassium citrate. Others citrate formulations can be used, however the choice of potassium citrate over the sodium-based preparations is warranted because the sodium load may increase with calcium excretion, thus decreasing the impact of urine citrate increase.<sup>136</sup> In a meta-analysis of four trials of citrate therapy compared with placebo or no treatment, citrate significantly reduced the incidence of stone recurrence.<sup>137</sup>

Although orange juice is a good source of potas-

sium and citrate, it has some undesirable effects as: it does not lower calcium excretion, it modestly raises oxalate excretion, and the increase in caloric intake could lead to weight gain.<sup>138</sup> By comparison, lemon juice has been proposed to be an effective source of citrate for patients that were either noncompliant or intolerant of conventional citrate replacement therapy.<sup>139</sup> Active therapy also decreased urinary calcium excretion and did not alter urinary oxalate excretion. However, other citrate-containing low calorie beverages do not appear to be therapeutically useful.<sup>140,141</sup> Contrary to popular belief, cranberry juice does not seem to increase urinary citrate levels, probably due to the low potassium content.<sup>142</sup>

The initial dose of K-citrate for children is 0.5-1.0 mEq/kg divided to two/three times a day in order to increase urinary levels to a minimum of 180 mg/g creatinine, as described in Table 1.<sup>67,68</sup> It is important though to prevent the urine pH from becoming too alkaline thus promoting formation of calcium phosphate stones and a pH meter rather than a dipstick should be used when one is assessing urine pH.<sup>143</sup> Urinary acidity should be monitored and should not exceed 6.5. An important side effect of citrate is stomach pain, which can sometimes disrupt the treatment adherence.<sup>136</sup> Increased ingestion of citrus (i.e., orange and lemon juices) may modify the profile of citrate excretion, acting as an alternative to citrate preparations.<sup>136</sup>

There is a growing interest in recent years in the bone-stone connection. Citrate therapy has been shown to decrease recurrence of new stones and growth of residual stone fragments in stone-forming children with hypocitraturia.<sup>144,145</sup> Caudarella & Vescini suggested a protective role of alkali citrate in preserving bone mass in stone formers as well as in healthy subjects with bone loss.<sup>146</sup> The proposed mechanisms for this preservation were the induction of hypocalciuria, a sustained stimulation of osteoblast activity, and attenuating the skeletal effect of acid load provided by a high protein diet.<sup>146</sup> In 2006, Penido et al evaluated 88 children and adolescents with idiopathic hypercalciuria. They divided them into groups: G1 patients with hypercalciuria combined with hypocitraturia, G2 those without hypocitraturia and G3 controls. Although the age was not different, G1 had weight, height, BMI and bone age lower than G2 and G3 controls. They also had BMC, areal BMD, volumetric BMD and lumbar spine and

femoral neck z-score lower than G2 and G3 controls, suggesting that citrate could play a role in the pathogenesis of metabolic bone diseases.<sup>147</sup>

### **Hyperoxaluria**

Increased urinary levels of oxalate may be due to primary or secondary hyperoxaluria. As for primary hyperoxaluria, different enzymatic defects lead to classification of this genetic entity into three forms, namely primary hyperoxaluria I (PH1), II (PH2) and III (PH3). They are a rare autosomal recessive genetic disorders of the oxalate synthesis. Deficient production of the enzyme alanine-glyoxylate aminotransferase (AGT) by the liver is responsible for the more serious form of the illness (PH1). Hepatocytic peroxisomes are dysfunctional and glyoxalate metabolism is impaired. Consequently, there is an increased synthesis of oxalate. The PHII and III types are due to other enzymatic deficiencies and are somewhat less severe than a PH1.<sup>136</sup> Secondary hyperoxaluria can result from enteric hyperoxaluria, in which malabsorptive disorders such as small bowel resection, pancreatic insufficiency or bariatric surgery lead to increased absorption and renal excretion of ingested oxalate.<sup>136</sup>

The traditional treatment of primary hyperoxaluria includes high fluid intake, thiazide diuretics, magnesium oxide, citrate and pyrophosphates. Dietary oxalate has minimal effect, however, it may make sense for the patients to avoid of high oxalate foods (spinach, rhubarb, brown rice, berries, dark teas). Vitamin B6 (pyridoxine) is a cofactor of AGT and its supplementation in patients homoygous for the G170R mutation in pharmacological doses starting at 5 mg/kg/24h may achieve a reduction of urinary oxalate levels . PH2 is linked to glyoxylate reductase/hydroxypyruvate reductase deficiency. PH3 is a more benign form of the disease and is caused by mutations in the 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase 1.<sup>148,149</sup> In those not responding to medical therapy and demonstrating deterioration in kidney function (usually those with PH I), at times to end-stage renal disease<sup>136</sup> the liver-kidney or sequential liver and kidney transplantation are the best next option.<sup>150</sup> Discussions regarding the most appropriate timing and sequence of transplantation still remains open.

The involvement of the gut microbiota in the pathogenesis of calcium oxalate urolithiasis has been

hypothesised since the discovery of the oxalate-degrading activity of *Oxalobacter formigenes*.<sup>151</sup> A novel approach to the treatment of hyperoxaluria might be achieved with oral intestinal colonization with *Oxalobacter formigenes*. Studies with a naturally occurring bacterium, *Oxalobacter formigenes*, showed an inverse association with the presence of calcium oxalate stones. The degradation of intestinal oxalate acts synergistically with the colonic secretion, reducing blood and urine oxalate levels.<sup>152-154</sup> While animal studies have provided compelling evidence that colonization of the intestine with this bacteria reduces urinary oxalate excretion and lowers the risk of forming calcium oxalate kidney stones<sup>155,156</sup>, recent human studies did not achieve the same results.<sup>157,158</sup>

As aforementioned, absorptive hyperoxaluria may be idiopathic or secondary to malabsorptive disorders (small bowel resection, fat malabsorption, chronic diarrhea and pancreatic insufficiency). In these conditions the absorption of ingested oxalate is increased and consequently its renal excretion. Restriction of dietary oxalate intake is primordial and supplemental calcium is given to compensate for calcium captured by the unabsorbed fat and therefore not available to bind oxalate.<sup>66,136</sup> In those with metabolic acidosis it is important to correct it. Another situation (rare in children and adolescents) that may lead to a similar physiological behavior of the gut is bariatric surgery.

### **Uric acid stones**

A combination of low urine output, hyperuricosuria and abnormally reduced urine pH leads to uric acid stone formation. Of detrimental importance in uric acid precipitation is low urine pH. Studies in adult patients showed a relationship between overweight/obesity and uric acid stone formation. This finding is attributed to insulin resistance causing decreased ammonia production in the renal tubules, hence a greater number of un-bound free hydrogen ions, resulting in continuously highly luminal acidic urine, favoring the precipitation of uric acid and stone formation.<sup>4,136</sup> Data in children and adolescents regarding this association are limited and inconclusive.<sup>4,12,20,21,159</sup> Penido et al in 2012 showed that the Incidence of obesity was not higher than in the general population.<sup>4</sup> Two years later, the same group compared American and Brazilian children with kid-

ney stones and concluded that Brazilian children were leaner but in no population did obesity rate exceed that of the general population.<sup>20</sup> Recently, Murphy et al demonstrated in obese pediatric population that stone composition is not associated with BMI status or stone recurrence.<sup>21</sup>

Urine alkalinization is the pillar of treatment. While there are no randomized trials that have evaluated the efficacy of urinary alkalinization on recurrence or dissolution of uric acid stones a few observational studies showed that alkalinization is effective. Among 18 patients the incidence of new stone formation was reduced from 1.2 to 0.01 stones per patient per year with long-term treatment with potassium citrate.<sup>160</sup> Alkalinization can at time also dissolve existing uric acid calculi, as demonstrated in eight patients with recurrent uric acid stones who underwent serial ultrasound examinations after initiating potassium citrate or potassium bicarbonate.<sup>161</sup>

Potassium citrate preparations are preferred due to a possible increased calcium excretion secondary to sodium load in sodium citrate. The initial dose of potassium citrate is 0.5 to 1.5 mEq/kg per day and urine pH should be between 6.0-6.5. Dietary purine restriction is also indicated (seafood, small fish - especially sardines, anchovies, beans, peas, chicken liver, heart, guts) when urinary urate excretion is high. However, restriction of dietary purine is of limited value in children due to the fact that their diet includes only small amounts of purine-rich foods. Concomitant dietary sodium restriction may decrease uric acid and calcium excretion and reduce the risk of recurrent stone formation. When the hyperuricosuria is refractory to these measures, attempt with xanthine oxidase inhibitors, e.g., allopurinol may be tried. The dose is 50 mg daily for children younger than 10 years and 100 mg for older patients.<sup>7,136</sup> Nevertheless, chronic administration of a xanthine oxidase inhibitor is generally reserved for patients (most often with hyperuricosuria) who continue to form uric acid stones despite alkali therapy and increased fluid intake.<sup>162</sup> One should keep in mind that treatment with allopurinol may result in excessive formation of xanthines and consequently such stones. In the same way, the existence of stones made of both uric acid and calcium can occur and in such cases, potassium citrate would be the first line of treatment, while thiazides and allopurinol can be used, if indicated.<sup>66</sup>

### Cystine stones

Cystinuria is an inherited autosomal recessive disease that affects the proximal renal tubular reabsorption of cystine, a homodimer of the amino acid cysteine. It is characterized by high concentrations of the amino acid cysteine in the urine, leading to the formation of cystine stones in the kidneys, ureter, and bladder. Patients with cystinuria have impairment of renal cystine transport, with decreased proximal tubular reabsorption of filtered cystine resulting in increased urinary cystine excretion and cystine urolithiasis.<sup>163</sup> The cystine transporter also promotes the reabsorption of dibasic amino acids, including ornithine, arginine, and lysine, but these compounds are soluble so that an increase in their urinary excretion does not lead to stones. Intestinal cystine transport is also diminished, but the result is of uncertain clinical significance. Cystinuria would not be a problem except for its relative insolubility in urine at physiological pH levels. Cystine solubility is highly pH-dependent because it substantially increases as the urine becomes increasingly alkaline. Cystine solubility is also affected by urinary macromolecules and ions, both of which increase cystine's solubility.<sup>164,165</sup>

Cystinuria accounts for the 2% to 4% of children with kidney stones in developed countries, and a greater incidence may be encountered in areas endemic for consanguinity. Penido et al described only one patient with cystinuria in their sample of 222 pediatric patients at the Midwestern of the United States.<sup>4</sup> Recently, Issler et al presented a larger cohort of paediatric stone at a developed single center and they showed 2% of cystinuria.<sup>166</sup>

Cystinuria is reflected in the urine sediment in characteristic hexagonal crystal which are pathognomonic (Figure 1). Patients, especially younger individuals, who do not have a stone available for analysis and in whom cystine crystals are not visualized in the urine can be screened for urine cystine using the cyanide-nitroprusside test. A positive cyanide-nitroprusside screen indicates a urinary cystine concentration >75 mg/L. A negative test generally excludes the diagnosis of cystinuria.<sup>167</sup>

The appropriate management of cystinuria is often challenging and requires close follow-up of the patient.<sup>168</sup> Healthy individuals excrete fewer than 30 mg of cystine per day, whereas homozygote patients excrete between 400 mg and 3,000 mg

day. Cystine should stay in a urine suspension with particular conditions: its concentration under 250 mg/L and high urine pH (see below). There is thus an apparent correlation between urine volume and cystine concentration: in order to excrete 750 mg of cystine, 3 L of urine output are necessary. Fluid intake must be constant and well distributed along the day and night, which means that the patient should have significant fluid intake before retiring to bed and, ideally, also at least one additional intake during sleeping hours (fruit juice, vegetable juice, other drinks and at least, 50% total fluid intake should be water). Urine pH should be kept between 7.0 and 7.5 for which potassium citrate in the dose of 1.0-3.0 mEq/kg/24h is recommended.<sup>66</sup>

For the purpose of urine alkalinization one may also consider the use of acetazolamide, however, the use of carbonic anhydrase inhibitors always carries the risk of too alkaline urine associated with hypocitraturia, which may result in formation of calcium phosphate stones. Urinary excretion of cystine correlates with dietary sodium intake, thus, a diet low in sodium is also recommended as well as methionine-restriction (broccoli, mushroom, cauliflower, potatoes, spinach, corn, avocado, nuts - peanuts, pistachio, macadamia nuts; tofu, green beans, beans sprouts, dried beans - kidney beans, black beans, tempeh, milk and eggs).<sup>7,66</sup>

In case of stone recurrence despite these measures, cysteine-binding compounds may be added. Modification of the chemical structure of cystine is possible through re-arrangement of disulfide bonds with thiol-binding drugs, *i.e.*, D-penicillamine and tiopronin (alpha-mercaptopropionylgly-

cine\_alpha-MPG). The resulted compounds are 50-times more soluble than cystine itself. The use of D-penicillamine must be judicious, regarding its potential side effects, such as its anti-pyridoxine effect.<sup>169</sup> If needed to be used long-term, it should be supplemented with pyridoxine (vitamin B6), 25–50 mg/day. Despite the better availability of D-penicillamine, tiopronin carries a better profile regarding incidence as well as severity of adverse reactions. Conflicting results with ACE-inhibitors (Captopril), which is a sulphydryl agent, were reported. The potential hypotensive effect of this drug resulted in its indication as “rescue therapy”, where other measures failed.<sup>66</sup>

The development of new techniques allowed the conception of future alternative treatments for cystinuria. Inhibition of the cystine transporter and of the cystine crystal growth (L-cystine dimethyl ester\_L-CDME) are promising measures to prevent cystine stone growth.<sup>170-172</sup> They appear to be effective even at low concentrations, improving the safety profile of this sort of treatment. Rarely, patients with multiple renal stones progress to end-stage renal disease. Renal transplantation has been performed in a limited number of patients and recurrent stone formation does not occur since the new kidney transports cystine normally.<sup>173</sup>

## CONCLUSIONS

In the past few decades pediatric primary urolithiasis has become more frequent. The reason for this increase is not completely clear but has been attributed to changes in climate, nutritional habits and possibly other environmental factors. Most children with idiopathic stone disease have an underlying metabolic abnormality substantiating the importance of metabolic evaluation already following initial diagnosis of urolithiasis. Identification of the metabolic abnormality allows for more specific prescription of non pharmacological and pharmacological interventions aimed at preventing recurrent stone formation.

Prevention of recurrent calcium stones is aimed at decreasing the concentrations of the lithogenic factors and at increasing the concentrations of inhibitors of stone formation. Achieving these goals may require both dietary modification and the administration of appropriate medications. General

**Figure 1**



measures involving adequate fluid intake and dietary modifications are considered general metaphylaxis for all kind of stones.

Individualized approach to stone forming conditions will be available in the future and will allow the start of early and adequate treatment to prevent recurrence, reduce morbidity and prevent progression to end-stage kidney disease.

## REFERENCES

1. VanDervoort K, Wiesen J, Frank R et al. Urolithiasis in pediatric patients: a single center study of incidence, clinical presentation and outcome. *J Urol.* 2007; 177:2300-2305.
2. Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr.* 2010; 157:132-137.
3. Dwyer ME, Krambeck AE, Bergstrahl EJ, Milliner DS, Lieske JC, Rule AD. Temporal trends in incidence of kidney stones among children: a 25-year population based study. *J Urol.* 2012; 188:247-252.
4. Penido MG, Srivastava T, Alon US. Pediatric primary urolithiasis: 12-year experience at a Midwestern Children's Hospital. *J Urol.* 2013; 189:1493-1497.
5. Sáez-Torres C, Grases F, Rodrigo D, García-Raja AM, Gómez C, Frontera G. Risk factors for urinary stones in healthy schoolchildren with and without a family history of nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28:639-645.
6. Rellum DM, Feitz WF, van Herwaarden AE, Schreuder MF. Pediatric urolithiasis in a non-endemic country: a single center experience from The Netherlands. *J Pediatr Urol.* 2014; 10:155-161.
7. Penido MGMG, Tavares MS. Pediatric primary urolithiasis: Symptoms, medical management and prevention strategies. *World J Nephrol.* 2015; 4:444-454.
8. Spivacow FR, Negri AL, del Valle EE, Calviño I, Fradinger E, Zanchetta JR. Metabolic risk factors in children with kidney stone disease. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:1129-1133.
9. Routh JC, Graham DA, Nelson CP. Epidemiological trends in pediatric urolithiasis at United States freestanding pediatric hospitals. *J Urol.* 2010; 184:1100-1104.
10. Clayton DB, Pope JC. The increasing pediatric stone disease problem. *Ther Adv Urol.* 2011; 3:3-12.
11. Safaei Asl A, Maleknejad S. Pediatric urolithiasis: an experience of a single center. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5:309-313.
12. Sas DJ, Becton LJ, Tutman J, Lindsay LA, Wahlgquist AH. Clinical, demographic, and laboratory characteristics of children with nephrolithiasis. *Urolithiasis.* 2016; 44:241-246.
13. Tasian GE, Jemielita T, Goldfarb DS et al. Oral Antibiotic Exposure and Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:1731-1740.
14. Nazzal L, Blaser MJ. Does the Receipt of Antibiotics for Common Infectious Diseases Predispose to Kidney Stones? A Cautionary Note for All Health Care Practitioners. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29:1590-1592.
15. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010-2011. *JAMA.* 2016; 315:1864-1873.
16. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs.* 2018; 78(2):163-201.
17. Wong YV, Cook P, Somani BK. The association of metabolic syndrome and urolithiasis. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015:570674.
18. Kieran K, Giel DW, Morris BJ et al. Pediatric urolithiasis--does body mass index influence stone presentation and treatment? *J Urol.* 2010; 184:1810-1815.
19. Roddy JT, Ghousheh AI, Christensen MA, Durkee CT. Metabolic Evaluation of Urolithiasis and Obesity in a Midwestern Pediatric Population. *J Urol.* 2014; 191:771-776.
20. Penido MGMG, Tavares Mde S, Guimarães MM, Srivastava T, Alon US. American and Brazilian Children With Primary Urolithiasis: Similarities and Disparities. *Glob Pediatr Health.* 2014; 1:2333794X14561289.
21. Murphy MO, Erpelding SG, Chishti AS, Dugan A, Ziada A, Kiessling SG. Influence of BMI in nephrolithiasis in an Appalachian pediatric population: A single-center experience. *J Pediatr Urol.* 2018; 14(4):330.e1-330.e8.
22. Borghi L, Meschi T, Guerra A et al. Essential arterial hypertension and stone disease. *Kidney Int.* 1999; 55:2397-2406.

23. Fan X, Kalim S, Ye W et al. Urinary Stone Disease and Cardiovascular Disease Risk in a Rural Chinese Population. *Kidney Int Rep.* 2017; 2(6):1042-1049.
24. Taylor EN, Stampfer MJ, Curhan GC. Diabetes mellitus and the risk of nephrolithiasis. *Kidney Int.* 2005; 68:1230-1235.
25. Kittanamongkolchai W, Mara KC, Mehta RA et al. Risk of Hypertension among First-Time Symptomatic Kidney Stone Formers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(3):476-482.
26. Swartz MA, Lydon-Rochelle MT, Simon D, Wright JL, Porter MP. Admission for nephrolithiasis in pregnancy and risk of adverse birth outcomes. *Obstet Gynecol.* 2007; 109:1099-1104.
27. Rosenberg E, Sergienko R, Abu-Ghanem S et al. Nephrolithiasis during pregnancy: characteristics, complications, and pregnancy outcome. *World J Urol.* 2011; 29:743-747.
28. Tangren JS, Powe CE, Ecker J et al. Metabolic and Hypertensive Complications of Pregnancy in Women with Nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(4):612-619.
29. Cameron MA, Sakhaei K, Moe OW. Nephrolithiasis in children. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:1587-1592.
30. Penido MGMG, Diniz JSS, Moreira MLSF, Lima EM. Nefrolitiasis en pacientes pediátricos: Aspectos generales, evolución metabólica y acompañamiento. *Nefrologia* 1993; 13:126-130.
31. Copelovitch L. Urolithiasis in children: medical approach. *Pediatr Clin North Am.* 2012; 59:881-896.
32. Güven AG, Koyun M, Baysal YE et al. Urolithiasis in the first year of life. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25:129-134.
33. Miller LA, Stapleton FB. Urinary volume in children with urolithiasis. *J Urol.* 1989; 141:918-920.
34. Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol.* 1996; 155:839-843.
35. Battino BS, DeFoer W, Coe F et al. Metabolic evaluation of children with urolithiasis: are adult references for supersaturation appropriate? *J Urol.* 2002; 168:2568-2571.
36. Lande MB, Varade W, Erkan E, Niederbrach Y, Schwartz GJ. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2005; 20:491-494.
37. Alon US, Zimmerman H, Alon M. Evaluation and treatment of pediatric idiopathic urolithiasis-revisited. *Pediatr Nephrol.* 2004; 19:516-520.
38. Yoshimura K, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Matsui Y, Terai A. Emergency drainage for urosepsis associated with upper urinary tract calculi. *J Urol.* 2005; 173:458.
39. Strohmaier WL. Imaging in pediatric urolithiasis-what's the best choice? *Transl Pediatr.* 2015; 4:36-40.
40. Gupta A, Castellan M. Use of computed tomography (CT) for urolithiasis in pediatric patients. *Transl Pediatr.* 2015; 4:33-35.
41. Thomas BG. Management of stones in childhood. *Curr Opin Urol.* 2010; 20: 159-162.
42. Rodger F, Roditi G, Aboumarzouk OM. Diagnostic Accuracy of Low and Ultra-Low Dose CT for Identification of Urinary Tract Stones: A Systematic Review. *Urol Int.* 2018; 100:375-385.
43. Pietrow PK, Pope JC, Adams MC, Shyr Y, Brock JW. Clinical outcome of pediatric stone disease. *J Urol.* 2002; 167: 670-673.
44. Kalorin CM, Zabinski A, Okpareke I, White M, Kogan BA. Pediatric urinary stone disease--does age matter? *J Urol.* 2009; 181:2267-2271; discussion 2271
45. Parvez P, Pippi-Salle JL, Goodyer PR. Rapid loss of renal parenchyma after acute obstruction. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16:1076-1079.
46. Hollingsworth JM, Rogers MAM, Kaufman SR et al. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. *Lancet.* 2006; 368:1171-1179.
47. Singh A, Alter HJ, Littlepage A. A Systematic Review of Medical Therapy to Facilitate Passage of Ureteral Calculi *Ann Emerg Med.* 2007; 50(5):552-563.
48. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, Tisellius HG, Zwergel U. Medical therapy to facilitate the passage of stones: what is the evidence? *Eur Urol.* 2009; 56:455-771.
49. Wang RC, Smith-Bindman R, Whitaker E et al. Effect of Tamsulosin on Stone Passage for Ureteral Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Emerg Med.* 2017; 69:353-361.
50. Meltzer AC, Burrows PK, Wolfson AB et al. Effect of Tamsulosin on Passage of Symptomatic Ureteral

- Stones: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018; 178(8):1051-1057.
51. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al, American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2007; 52:1610-1631.
  52. Türk C, Petřík A, Sarica K et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol.* 2016; 69:468-474.
  53. Campschroer T, Zhu X, Vernooij RW, Lock MT. Alpha-blockers as medical expulsive therapy for ureteral stones. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 5;4:CD008509.
  54. Shouman AM, Ziada AM, Ghoneim IA, Morsi HA. Extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy for renal stones &gt; 25 mm in children. *Urology.* 2009; 74: 109-111.
  55. Samotyjek J, Jurkiewicz B, Krupa A. Surgical treatment methods of urolithiasis in the pediatric population. *Dev Period Med.* 2018; 22:88-93.
  56. Long CJ, Srinivasan AK. Percutaneous nephrolithotomy and ureteroscopy in children: evolutions. *Urol Clin North Am.* 2015; 42: 1-17.
  57. Baştug F, Düsünsel R. Pediatric urolithiasis: causative factors, diagnosis and medical management. *Nat Rev Urol.* 2012; 9:138-146.
  58. Milliner DS, Murphy ME. Urolithiasis in pediatric patients. *Mayo Clin Proc.* 1993; 68: 241-248.
  59. Schwarz RD, Dwyer NT. Pediatric kidney stones: long-term outcomes. *Urology.* 2006; 67: 812-816.
  60. Tasian GE, Kabarriti AE, Kalmus A, Furth SL. Kidney Stone Recurrence among Children and Adolescents. *J Urol.* 2017; 197: 246–252.
  61. Hoppe B, Kemper MJ. Diagnostic examination of the child with urolithiasis or nephrocalcinosis. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25: 403-413.
  62. Ellison JS, Hollingsworth JM, Craig BL et al. Analyte variations in consecutive 24-hour urine collections in children. *J Ped Urol.* 2017; 13: 632e1-632.e7.
  63. Luo J, Tuerxun A, Shataer A et al. Kidney Stone Composition in Third-World Areas: What Kashgar Tells Us? *J Endourol.* 2018; 32:465-470.
  64. Cloutier J, Villa L, Traxer O, Daudon M. Kidney stone analysis: “Give me your stone, I will tell you who you are!” *World J Urol.* 2015; 33:157–169.
  65. Zafar MN, Ayub S, Tanwri H, Naqvi SAA, Rizvi SAHR. Composition of urinary calculi in infants: a report from an endemic country. *Urolithiasis.* 2018; 46(5):445-452.
  66. Alon US. Medical treatment of pediatric urolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:2129-2135.
  67. Penido MGMG, Diniz JS, Guimarães MM, Cardoso RB, Souto MF, Penido MG. Urinary excretion of calcium, uric acid and citrate in healthy children and adolescents. *J Pediatr (Rio J).* 2002; 78:153-160.
  68. Osorio AV, Alon US. The Relationship Between Urinary Calcium, Sodium, and Potassium Excretion and the Role of Potassium in Treating Idiopathic Hypercalciuria. *Pediatrics.* 1997; 675-681.
  69. Srivastava T, Winston MJ, Auron A, Alon US. Urine Calcium/Citrate Ratio in Children With Hypercalciuric Stones. *Pediatr Res.* 2009; 66:85-90.
  70. DeFoor W, Jackson E, Schulte M, Alam Z and Asplin J. Calcium-to-Citrate Ratio Distinguishes Solitary and Recurrent Urinary Stone Forming Children. *J Urol.* 2017; 198:416-421.
  71. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Beverage use and risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med.* 1998; 128:534-540.
  72. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Stampfer MJ. Prospective study of beverage use and the risk of kidney stones. *Am J Epidemiol.* 1996; 143:240-247.
  73. Shuster J, Jenkins A, Logan C et al. Soft drink consumption and urinary stone recurrence: a randomized prevention trial. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45:911-916.
  74. Nutrient Recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI). 2015. Available from: [http://dietarysupplements.infonih.gov/health\\_Information/Dietary\\_Reference\\_Intakes.aspx](http://dietarysupplements.infonih.gov/health_Information/Dietary_Reference_Intakes.aspx)
  75. CDC – Usual sodium intake compared with dietary guidelines, United States – 2005 – 2008 – MMWR – 2011; 60:1413 – 1417 - Levings JL, Cogswell ME, Peralez Gunn JP. Are Reductions in Population Sodium Intake Achievable? *Nutrients* 2014; 6:4354-4361
  76. Srivastava T, Alon US. Pathophysiology of hypercalciuria in children. *Pediatr Nephrol.* 2007; 22:1659-1673.
  77. Frassetto LA, Nash E, Morris RC Jr, Sebastian A. Comparative effects of potassium chloride and bicarbonate on thiazide-induced reduction in urinary calcium excretion. *Kidney Int.* 2000; 58:748–752.
  78. Lambert H, Frassetto L, Moore JB et al. The effect

- of supplementation with alkaline potassium salts on bone metabolism: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015; 26:1311-1318.
79. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med.* 1993; 328:833-888.
  80. Nijenhuis T, Renkema KY, Hoenderop JG, Bindels RJ. Acidbase status determines the renal expression of Ca<sup>2+</sup> and Mg<sup>2+</sup> transport proteins. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 617-626.
  81. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U, Novarini A. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med.* 2002; 346: 77-84.
  82. Penido MGMG, Lima EM, Marino VS, Tupinambá AL, França A, Souto MF. Bone alterations in children with idiopathic hypercalciuria at the time of diagnosis. *Pediatr Nephrol.* 2003; 18:133-139.
  83. Ferraro PM, Mandel EI, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Dietary Protein and Potassium, Diet-Dependent Net Acid Load, and Risk of Incident Kidney Stones. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11:1834-1844.
  84. Curhan GC. Epidemiology of stone disease. *Urol Clin North Am.* 2007; 34:287-293.
  85. Nirumand MC, Hajialyani M, Rahimi R et al. Dietary Plants for the Prevention and Management of Kidney Stones: Preclinical and Clinical Evidence and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(3). pii: E765.
  86. Tasian GE, Copelovitch L. Evaluation and medical management of kidney stones in children. *J Urol.* 2014; 192:1329-1336;
  87. Schwaderer A, Srivastava T. Complications of hypercalciuria. *Front Biosci (Elite Ed).* 2009; 1:306-315.
  88. Srivastava T, Schwaderer A. Diagnosis and management of hypercalciuria in children. *Curr Opin Pediatr.* 2009; 21:214-219.
  89. Zuckerman JM, Assimos DG. Hypocitraturia: Pathophysiology and Medical Management. *Rev Urol.* 2009; 11:134-144.
  90. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest.* 2005; 115:1651-1658.
  91. Naseri M, Sadeghi R. Role of high-dose hydrochlorothiazide in idiopathic hypercalciuric urolithiasis of childhood. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5:162-168.
  92. Choi JN, Lee JS, Shin JI. Low-dose thiazide diuretics in children with idiopathic renal hypercalciuria. *Acta Paediatr.* 2011; 100:71-74.
  93. Giannini S, Nobile M, Sartori L et al. Bone density and skeletal metabolism are altered in idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol.* 1998; 50: 94-100.
  94. Heller HJ, Zerwekh JE, Gottschalk FA, Pak CY. Reduced bone formation and relatively increased bone resorption in absorptive hypercalciuria. *Kidney Int.* 2007; 71: 808-815.
  95. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL et al. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol.* 1994; 42:175-182.
  96. Carrascosa A, Gussynie M, Yeste D, Del Rio L, Audi L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr.* 1995; 411:18-23.
  97. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001; 14:833-859.
  98. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. *Paediatr Drugs.* 2005; 7:295-323.
  99. Schalamon J, Singer G, Schwantzer G, Nietosvaara Y. Quantitative ultrasound assessment in children with fractures. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1276-1279.
  100. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and metaanalysis. *Pediatrics.* 2006; 117:291-297.
  101. Moreira Guimarães Penido MG, de Sousa Tavares M, Campos Linhares M, Silva Barbosa AC, Cunha M. Longitudinal study of bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:123-130.
  102. Garcia-Nieto V, Fernandez C, Monge M, de Sequeria M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11:578-583.
  103. Freundlich M, Alonzo E, Bellorini-Font E, Weisinger JR. Reduced bone mass in children with idiopathic hypercalciuria and in their asymptomatic relatives. *J Pediatr.* 2000; 137:100-105.

- tomatic mothers. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17:1396–1401.
104. Garcia-Nieto V, Navarro JF, Monge M, Garcia-Rodriguez VE. Bone mineral density in girls and their mothers with idiopathic hypercalciuria. *Nephron Clin Pract.* 2003; 94:c89–93.
105. Freundlich M, Cuervo C. Reduced peak bone mass in idiopathic hypercalciuria. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15:515A
106. Skalova S, Palicka V, Kutilek S. Bone mineral density and urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity in paediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Nephrology.* 2005; 10:99–102.
107. Garcia-Nieto V, Sánchez Almeida E, Monge M, Luis Yanes MI, Hernández González MJ, Ibáñez A. Longitudinal study, bone mineral density in children diagnosed with idiopathic hypercalciuria (IH). *Pediatr Nephrol.* 2009; 24:2083.
108. Alon US, Berenbom A. Idiopathic hypercalciuria of childhood: 4- to 11-year outcome. *Pediatr Nephrol.* 2000; 14:1011–1015.
109. Schwaderer AL, Srivastava T, Schueller L, Cronin R, Mahan JD, Hains D. Dietary modifications alone do not improve bone mineral density in children with idiopathic hypercalciuria. *Clin Nephrol.* 2011; 76:341–347.
110. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med.* 1999; 130:658–660.
111. Pak CY, Heller HJ, Pearle MS, Odvina CV, Pindexter JR, Peterson RD. Prevention of stone formation and bone loss in absorptive hypercalciuria by combined dietary and pharmacological interventions. *J Urol.* 2003; 169:465–469.
112. Vescini F, Buffa A, La Manna G, et al. Long-term potassium citrate therapy and bone mineral density in idiopathic calcium stone formers. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28:218–222.
113. Marangella M, Di Stefano M, Casalis S, Berutti S, D'Amelio P, Isaia GC. Effects of potassium citrate supplementation on bone metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2004; 74:330–335.
114. Dvorak MM, De Joussineau C, Carter DH et al. Thiazide diuretics directly induce osteoblast differentiation and mineralized nodule formation by interacting with a sodium chloride co-transporter in bone. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2509–2516.
115. Sakhaee K, Maalouf NM, Kumar R, Pasch A, Moe OW. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011; 79:393–403.
116. Reusz GS, Dobos M, Vásárhelyi B et al. Sodium transport and bone mineral density in hypercalciuria with thiazide treatment. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12:30–34.
117. Schwaderer AL, Cronin R, Mahan JD, Bates CM. Low bone density in children with hypercalciuria and/or nephrolithiasis. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23:2209–2214.
118. Moreira Guimarães Penido MG, de Sousa Tavares M. Does thiazide treatment improve bone mineral density in hypercalciuric children? *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:1417–1418.
119. Freundlich M, Alon US. Bisphosphonates in children with hypercalciuria and reduced bone mineral density. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23(12):2215–2220.
120. Pavlou M, Giapros V, Challa A, Chaliasos N, Siomou E. Does idiopathic hypercalciuria affect bone metabolism during childhood? A prospective case-control study. *Pediatr Nephrol.* 2018; 33(12):2321–2328.
121. Olney RC, Mazur JM, Pike LM et al. Healthy children with frequent fractures: how much evaluation is needed? *Pediatrics.* 2008; 121:890–897.
122. Hofbauer J, Höbbarth K, Szabo N, Marberger M. Alkali citrate prophylaxis in idiopathic recurrent calcium oxalate urolithiasis—a prospective randomized study. *Br J Urol.* 1994; 73:362–365.
123. Pak CY, Peterson RD, Poindexter J. Prevention of spinal bone loss by potassium citrate in cases of calcium urolithiasis. *J Urol.* 2002; 168:31–34.
124. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 133:516–526.
125. Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:2008–2012.
126. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Sem Nephrol.* 2008; 28:120–132.
127. Telci D, Dogan AU, Ozbek E et al. KLOTHO gene polymorphism of G395A is associated with kidney stones. *Am J Nephrol.* 2011; 33:337–343.

128. Worcester EM, Coe FL. Evidence for altered renal tubule function in idiopathic calcium stone formers. *Urolithiasis*. 2010; 38:263–269.
129. Prie D, Raverty V, Boccon-Gibod L, Friedlander G. Frequency of renal phosphate leak among patients with calcium nephrolithiasis. *Kid Int*. 2001; 60:272– 276.
130. Jaeger P, Portmann L, Ginalska JM, Jacquet AF, Temler E, Burckhardt P. Tubulopathy in nephrolithiasis: consequence rather than cause. *Kidney Int*. 1986; 29:563-571.
131. Pabico RC, McKenna BA, Freeman RB. Renal threshold phosphate concentration in patients with idiopathic nephrolithiasis: correlations with tubular functions, serum parathyroid hormone and 1,25(OH)2D3. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983; 20:450-454.
132. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, Cioffi M, Strazzullo P. Fibroblast growth factor 23 is increased in calcium nephrolithiasis with hypophosphatemia and renal phosphate leak. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:959-963.
133. Taylor EN, Hoofnagle AN, Curhan GC. Calcium and phosphorus regulatory hormones and risk of incident symptomatic kidney stones. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10:667–675.
134. Moreira Guimarães Penido MG, de Sousa Tavares M, Saggie Alon U. Role of FGF23 in Pediatric Hypercalciuria. *Biomed Res Int*. 2017; 2017:3781525.
135. Dhayat NA, Lüthi D, Schneider L, Mattmann C, Vogt B, Fuster DG. Distinct phenotype of kidney stone formers with renal phosphate leak. *Nephrol Dial Transplant*. 2019; 34(1):129-137.
136. Xu H, Zisman AL, Coe FL, Worcester EM. Kidney stones: an update on current pharmacological management and future directions. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 435-447.
137. Fink HA, Wilt TJ, Eidman KE et al. Medical management to prevent recurrent nephrolithiasis in adults: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Guideline. *Ann Intern Med*. 2013; 158:535-543.
138. Wabner CL, Pak CY. Effect of orange juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*. 1993; 149:1405-1408.
139. Seltzer MA, Low RK, McDonald M, Shami GS, Stoller ML. Dietary manipulation with lemonade to treat hypocitraturic calcium nephrolithiasis. *J Urol*. 1996; 156:907-909.
140. Eisner BH, Asplin JR, Goldfarb DS, Ahmad A, Stoller ML. Citrate, malate and alkali content in commonly consumed diet sodas: implications for nephrolithiasis treatment. *J Urol*. 2010; 183:2419-2423.
141. Sumorok NT, Asplin JR, Eisner BH, Stoller ML, Goldfarb DS. Effect of diet orange soda on urinary lithogenicity. *Urol Res*. 2012; 40:237-241.
142. Gettman MT, Ogan K, Brinkley LJ, Adams-Huet B, Pak CY, Pearle MS. Effect of cranberry juice consumption on urinary stone risk factors. *J Urol*. 2005; 174:590-594.
143. Parks JH, Worcester EM, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. Clinical implications of abundant calcium phosphate in routinely analyzed stones. *Kidney Int*. 2004; 66:777–785.
144. Tekin A, Tekgul S, Atsu N, Bakkaloglu M, Kendi S. Oral potassium citrate treatment for idiopathic hypocitruria in children with calcium urolithiasis. *J Urol*. 2002; 168:2572-2574.
145. Sarica K, Erturhan S, Yurtseven C, Yagci F. Effect of potassium citrate therapy on stone recurrence and regrowth after extracorporeal shockwave lithotripsy in children. *J Endourol*. 2006; 20:875–879.
146. Caudarella R & Vescini F. Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment. *Arch Ital Urol Androl*. 2009; 81:182-187.
147. Penido MG, Lima EM, Souto MF, Marino VS, Tupinambá AL, França A. Hypocitraturia: a risk factor for reduced bone mineral density in idiopathic hypercalciuria? *Pediatr Nephrol*. 2006; 21:74-78.
148. Bobrowski AE, Langman CB. The primary hyperoxalurias. *Semin Nephrol*. 2008; 28:152-162.
149. Monico CG, Rossetti S, Olson JB, Milliner DS. Pyridoxine effect in type I primary hyperoxaluria is associated with the most common mutant allele. *Kidney Int*. 2005; 67:1704-1709.
150. Millan MT, Berquist WE, So SK, et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a singlecenter experience. *Transplantation*. 2003; 76:1458.
151. Ticinesi A, Milani C, Guerra A et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers. *Gut*. 2018

- Dec;67(12):2097-2106
152. Milliner D. Treatment of the primary hyperoxalurias: a new chapter. *Kidney Int.* 2006; 70:1198-1200.
153. Hoppe B, Beck B, Gatter N et al. Oxalobacter formigenes: a potential tool for the treatment of primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* 2006; 70:1305-1311.
154. Ivanovski O, Drüeke TB. A new era in the treatment of calcium oxalate stones? *Kidney Int.* 2013; 83:998-1000.
155. Canales BK, Hatch M. Oxalobacter formigenes colonization normalizes oxalate excretion in a gastric bypass model of hyperoxaluria. *Surg Obes Relat Dis.* 2017; 13:1152-1157.
156. Assimos DG. Re: Oxalobacter formigenes Colonization Normalizes Oxalate Excretion in a Gastric Bypass Model of Hyperoxaluria. *J Urol.* 2017; 198:974-975.
157. Hoppe B, Niaudet P, Salomon R et al. A randomised Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32(5):781-790.
158. Milliner D, Hoppe B, Groothoff J. A randomised Phase II/III study to evaluate the efficacy and safety of orally administered Oxalobacter formigenes to treat primary hyperoxaluria. *Urolithiasis.* 2018; 46(4):313-323.
159. Kirejczyk JK, Korzeniecka-Kozerska A, Baran M, Porowska H, Porowski T, Wasilewska A. Dyslipidaemia in overweight children and adolescents is associated with an increased risk of kidney stones. *Acta Paediatr.* 2015; 104:e407-e413.???????
160. Pak CY, Sakhaei K, Fuller C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int.* 1986; 30:422-428.
161. Trinchieri A, Esposito N, Castelnuovo C. Dissolution of radiolucent renal stones by oral alkalinization with potassium citrate/potassium bicarbonate. *Arch Ital Urol Androl.* 2009; 81:188-191.
162. Kenny JE, Goldfarb DS. Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones. *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12:125-129.
163. Mattoo A, Goldfarb DS. Cystinuria. *Semin Nephrol.* 2008; 28:181-191.
164. Sfoungaristos S, Hakim R, Katz R et al, Duvdevani M. Cystine stones: a single tertiary center experience. *J. Endourol.* 2015; 29(3):362-366.
165. Shim M, Park HK. Multimodal treatments of cystine stones: an observational, retrospective single-center analysis of 14 cases. *Korean J Urol.* 2014; 55(8):515-519.
166. Issler N, Dufek S, Kleta R, Bockenhauer D, Smeulders N, van't Hoff W. Epidemiology of paediatric renal stone disease: a 22-year single centre experience in the UK. *BMC Nephrology.* 2017; 18:136.
167. Nakaga Nakagawa Y, Asplin JR, Goldfarb DS, Parks JH, Coe FL. Clinical use of cystine supersaturation measurements. *J Urol.* 2000; 164:1481-1485.
168. Saravacos P, Kokkinou V, Giannatos E. Cystinuria: current diagnosis and management. *Urology.* 2014; 83:693-699.
169. Chow GK, Streem SB. Medical treatment of cystinuria: results of contemporary clinical practice. *J Urol.* 1996; 156:1576-1578.
170. Wendt-Nordahl G, Sagi S, Bolenz C, Alken P, Michel MS, Knoll T. Evaluation of cystine transport in cultured human kidney cells and establishment of cystinuria type I phenotype by antisense technology. *Urol Res.* 2008; 36:25-29.
171. Rimer JD, An Z, Zhu Z et al. Crystal growth inhibitors for the prevention of L-cystine kidney stones through molecular design. *Science.* 2010; 330:337-341.
172. Hassan HA, Cheng M, Aronson PS. Cholinergic signaling inhibits oxalate transport by human intestinal T84 cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2012; 302:C46-C58.
173. Tuso P, Barnett M, Yasunaga C, Nortman D. Cystinuria and renal transplantation. *Nephron.* 1993; 63:478.

# PLAN DE ALIMENTACIÓN HIPOSÓDICO Y LA IMPORTANCIA DE SU CUMPLIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

Lic. Carina Brenna<sup>a</sup>, Lic. Ma. Clara Gabras<sup>a</sup>, Mg. Sandra Blasi<sup>a</sup> y Lic. Clarisa Vezzoni<sup>a</sup>

La enfermedad renal progresiva (ERP) es un proceso lento, que ocurre luego de producirse una disminución de unidades nefronales. Se caracteriza por ser solapada y de larga evolución, provocada por mecanismos fisiopatológicos independientes de la lesión renal primaria.<sup>1-2</sup>

Existen múltiples mecanismos involucrados en la patogenia de la enfermedad renal crónica (ERC), uno de ellos es el sistema renina-angiotensina-aldosterona, donde la sobrecarga de sodio aumenta la concentración de angiotensina II a nivel renal aumentando la presión intraglomerular y el hiperfiltrado, causa principal de la proteinuria.

Por esto, algunos estudios comprobaron la disminución de la proteinuria mediante dietas reducidas en sodio.<sup>3-4</sup> En el Hospital Garrahan se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado para evaluar la eficacia de la dieta normosódica (1gr por día de NaCl) y normoproteica en niños con diagnóstico de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH D+) con función renal normal y proteinuria persistente. Un 66% de los pacientes normalizó la proteinuria con la intervención dietética dentro de los 45 días sin el uso de medicación (Enalapril /Losartan). Los resultados arrojados sugieren que la intervención dietética logra normalizar la proteinuria en este grupo de pacientes.<sup>5</sup>

La dieta hiposódica sensibiliza la acción antiproteinúrica de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). No hay evidencia de efecto deletéreo en reducir la sal de la dieta.

Además, la dificultad de los riñones en la ERC para excretar el sodio es la principal causa de hipertensión, y puede desencadenarse en la progresión de la enfermedad. En base a estos datos debería indicarse restricción de sal en los pacientes con ERC, independientemente de la presencia de hipertensión arterial (HTA) o proteinuria. La recomendación actual para pacientes con ERC es limitar el consumo de sodio a 2.000 mg/día.<sup>2,6</sup> Las guías KDOQI 2008<sup>7</sup> establecen que la restricción de sodio representa una buena estrategia para lograr el control del volumen y la presión arterial en niños y adultos con ERC. El estudio randomizado *Low Salt* llevado a cabo por Campbell et al. demostró un impacto positivo sobre la presión arterial y la función renal al reducir el sodio dietario en pacientes con ERC estadíos 3-4.<sup>8</sup>

En niños sanos una revisión sistemática llevada a cabo por Simons y col, analizó 25 estudios observacionales y 12 estudios de intervención (randomizados controlados) en relación al consumo de sodio y la presión arterial en niños. Los resultados obtenidos en dicha revisión sugieren que el alto consumo de sodio se relaciona con el aumento de la presión arterial en niños y adolescentes.<sup>9</sup>

a. Área de Alimentación, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. "Juan P. Garrahan".

Marrero y col en el estudio *Salt and blood pressure in children and adolescents*, midió el consumo de sal y la presión arterial en una muestra de 1.658 niños sanos de 4 a 18 años de edad. Este estudio evidenció una correlación positiva entre el aumento de 1 gr de NaCl con un aumento de 0.4 mm Hg en la presión sistólica.<sup>10</sup>

Según estimaciones del Ministerio de Salud de la Nación el consumo promedio de sodio en niños sanos y adultos en Argentina es de 11,2 g de sal diarios por persona, esto excede ampliamente las recomendaciones dietéticas. Entre 2009 y 2013, según la encuesta nacional de factores de riesgo de enfermedades no transmisibles (ENFR) disminuyó el porcentaje de población que agrega sal a las comidas después de la cocción o al sentarse a la mesa, pasando del 25,3% al 17,3%. La disminución de 3g de la ingesta diaria de sal en la población evitaría en nuestro país cerca de 19.000 muertes en los próximos 10 años resultando beneficioso para personas con o sin HTA.<sup>11</sup>

Sin embargo los alimentos industrializados aportan un alto contenido en sodio y esto representa aproximadamente el 85 por ciento del consumo de sal diario proveniente de fuentes ocultas como conservantes, enlatados, alimentos procesados etc; solo un 15 por ciento del sodio consumido proviene de la sal agregada al cocinar.<sup>6,12</sup>

En 2013 se realizó en nuestro país un estudio que demostró la viabilidad de reducir el contenido de sodio de alimentos procesados como parte de la Iniciativa de reducción de sodio “Menos Sal Más Vida” del Ministerio de Salud de la Nación. Este estudio reveló que la actual iniciativa para reducir el consumo de sodio tendrá un impacto sustancial sobre las enfermedades cardiovasculares en los próximos 10 años, previendo una disminución del consumo de sodio de 387 a 319 mg/día.<sup>11</sup>

Nuestros pacientes están expuestos a publicidades y oferta de alimentos industrializados con elevado contenido en sodio.

El estudio de Meuleman et al. publicado en 2017 reveló las barreras para cumplir con la restricción de sodio por parte de los pacientes con ERC, siendo las más significativas, el alto contenido de sodio de los alimentos procesados, ausencia de síntomas relacionados a la dieta, y la falta de estrategias y educación por parte de un profesional.<sup>13</sup>

Por todo lo expuesto, especialmente en pacientes

con patología renal, es fundamental reducir el contenido de sodio dietario con el objetivo de reducir el volumen extracelular, la resistencia periférica y la presión arterial. Es muy importante para poder prevenir o retardar la progresión de la ERP, generar estrategias dirigidas a la corrección de los diferentes factores de riesgo de los mecanismos por los cuales se provoca dicha progresión.

## MANEJO DIETOTERÁPICO

Un plan de alimentación hiposódico estricto representa un aporte dietario de 1 MEq de sodio/100kcal/día, cubriendo Ingesta dietética de referencia (IDR) recomendado para edad, peso y talla, el cual sólo contempla alimentos con bajo contenido de sodio. Un plan de alimentación hiposódico moderado contempla las IDR de sodio para grupo etáreo, se detallan en la *Tabla N°1*.

## NIVELES DE RESTRICCIÓN DE SODIO

(Ver *Tabla N°2*)

En ambos niveles de restricciones se debe cubrir la necesidad de calorías para lograr continuar con un patrón de crecimiento y desarrollo normal, permitiendo alcanzar un peso adecuado para la talla y la edad.

## MANEJO DEL PLAN DE ALIMENTACIÓN HIPOSÓDICO

El mismo fue confeccionado a partir de la recomendación calórica promedio para un niño de 7 años en percentil 50 para peso y talla. Tomando este valor como punto de referencia se elaboraron los niveles de restricción de sodio:

Los alimentos con bajo contenido en sodio representan alimentos que aportan hasta 150 mg de sodio por cada 100 gramos de alimento, alimentos con moderado contenido de sodio contienen entre 150-250 mg de sodio por cada 100 gramos de alimento, y los alimentos con alto contenido de sodio comprenden un aporte mayor a 250 mg de sodio por cada 100 gramos de alimento. Con respecto a la selección de agua bajas en sodio el punto de corte contemplado es 40mg/litro. El plan de alimentación

fue dividido en base a estos niveles de restricción en colores verde, amarillo y rojo; emulando el semáforo para una mejor comprensión el mismo. El color rojo significa los alimentos que debemos evitar y los colores amarillo y verde se usarán de acuerdo al protocolo del área.

- Niños que pesan **<10kg**: Se usará solamente la selección de alimentos con muy bajo contenido en sodio.

- **10-23 kg**: Si el paciente requiere dieta **hiposódica estricta** se usará la selección de alimentos con muy bajo contenido de sodio.

Si el paciente requiere dieta **hiposódica moderada** se usará además de lo anterior, una porción de la selección de alimentos con moderado contenido en sodio por día

- **>23 kg**: Si el paciente requiere dieta **hiposódica estricta** se usará la selección de alimentos con muy bajo contenido de sodio.

Si el paciente requiere dieta **hiposódica moderada** se usará además de lo anterior, 2-3 porciones de la selección de alimentos con moderado contenido de sodio por día.

## CONCLUSIÓN

Resulta primordial el cumplimiento del plan de alimentación hiposódico para lograr el control de la presión arterial, reducir la hiperfiltración y la presión intraglomerular con el objetivo de retrasar la progresión de la enfermedad renal.

Es importante asegurar un plan de alimentación con adecuado aporte calórico y restringido en sodio como pilar fundamental para el tratamiento de los pacientes con compromiso renal. El rol del Lic. en Nutrición logrará la adherencia sostenida del paciente al plan de alimentación. La competencia del mismo permitirá realizar un asesoramiento nutricional adecuado y oportuno, con el desarrollo de herramientas didácticas, para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

## Agradecimiento

Al Servicio de Nefrología del Hospital de Pediatría Prof. Dr. "Juan P. Garrahan" por el trabajo en equipo constante para el abordaje exitoso de estos pacientes.

**Tabla 1**

### **Fluid and Electrolyte Requirements and Therapy**

**Table 26. DRI for Healthy Children for Water, Sodium, Chloride and Potassium**

Age	Total Water* (L/d)		Sodium† (mg/d)		Chloride (mg/d)		Potassium (mg/d)	
	AI	Upper Limit	AI	Upper Limit	AI	Upper Limit	AI	Upper Limit
0-6 mo	0.7	ND	120	ND	180	ND	400	ND
7-12 mo	0.8	ND	370	ND	570	ND	700	ND
1-3 y	1.3	ND	1,000	1,500	1,500	2,300	3,000	ND
4-8 y	1.7	ND	1,200	1,900	1,900	2,900	3,800	ND
9-13 y	2.4	ND	1,500	2,200	2,300	3,400	4,500	ND
14-18 y	3.3	ND	1,500	2,300	2,300	3,600	4,700	ND

Abbreviation: ND, not determined.

Source: Health Canada: [http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt\\_formats/hpb-dgpsa/pdf/nutrition/dri\\_tables-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/alt_formats/hpb-dgpsa/pdf/nutrition/dri_tables-eng.pdf). Reproduced with the permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, 2008.

\*Total water includes drinking water, water in beverages, and water that is part of food.

†Grams of sodium × 2.53 = grams of salt; 1 teaspoon salt = 2,300 mg sodium.

**Tabla 2. Niveles de restricción de sodio**

DIETA	Meq.Na/100Kcal	Meq.Na/día	Mg Na/día
ESTRICTA	1	20	460
LEVE	4	90	2070

## BIBLIOGRAFÍA

1. Delgado N., Lopez L. Enfermedad Renal Progresiva. Medicina Infantil. Marzo 2002 Vol .IX N°1.
2. Lopez L., Vazquez A. Delgado N. Enfermedad renal crónica. En: Sociedad Argentina de Pediatría. Manual de Nefrología Pediátrica 3<sup>ra</sup> Edición. Ciudad de Buenos Aires. Fundación Sociedad Argentina de Pediatría. Septiembre .2017. (459-471)
3. Eberhard Ritz. Salt restriction in kidney disease-a missed therapeutic opportunity. Pediatric Nephrology (2009) 24:9-17
4. Franco M y col. Pathophysiology of salt sensitive hypertension: a new scope of an old problem. Blood Purif (2008) 26:45-8.
5. Caletti y col. Effect of diet, enalapril, or losartan in post- diarrheal hemolytic uremic syndrome nephropathy. Pediatric Nephrol (2011) 26:1247-1254
6. Cobb M. et al. The importance of sodium restrictions in Chronic Kidney Disease. Journal of Renal Nutrition (2018), Vol 28, No 5: e37-e40.
7. The 2008 update of the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 Update
8. Campbell K. et al. A randomized trial of sodium restriction on kidney function, fluid volumen and adipokines in CKD patients. BMC Nephrol. (2014): 15-57
9. Simons- Morton, Obarzanek. Diet and blood pressure in children and adolescents. Pediatr Nephrology (1997)11: 244-249
10. Marrero, Macgregor Salt and blood pressure in children and adolescents. J. Hum hypertension (2008). 22:4-11
11. Guías Alimentarias para la Población Argentina. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Buenos Aires 2016
12. Chobanian y col. National heart, lung, and blood institute joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure, National High Blood Pressure Education Program coordinating committee JAMA (2003) 289:2560-2572
13. Meuleman Y et al. Perceived sodium reduction barriers among patients with chronic kidney disease: which barriers are important and which patients experience barriers? Int J Behav Med. (2017), 25: 93-102.

# FISIOLOGÍA EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

*Macarena Gajardo Zurita<sup>a</sup>, Gonzalo Mayorga Villouta<sup>b</sup>, Enrique Álvarez Lira<sup>c</sup> (†)*

## FISIOLOGÍA EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La concentración normal de hidrogeniones ( $H^+$ ) extracelular es de 40 nmol/L, una millonésima parte de la concentración de sodio, potasio, cloro y bicarbonato. Esto debido a que la función celular normal es dependiente del pH y los  $H^+$  reaccionan con las cargas negativas de moléculas como por ejemplo proteínas, aumentando o disminuyendo su carga y por lo tanto, su función. El pH extracelular se mantiene habitualmente entre 7.36 y 7.44, mientras que el intracelular es de 7.2.<sup>1</sup>

La regulación de los  $H^+$  se realiza mediante<sup>2</sup>:

- El tamponamiento químico con tampones intra o extracelulares.
- El control de la  $pCO_2$ , al variar el grado de ventilación alveolar.
- El control del bicarbonato plasmático por los cambios en la excreción de  $H^+$ .

### Definiciones generales

- **Ácidos:** sustancias capaces de ceder  $H^+$ . Existen dos tipos importantes en el organismo: ácido carbónico y ácidos no carbónicos. El ácido carbónico se obtiene del procesamiento de los **hidratos de carbono y lípidos**, lo que genera  $CO_2$ , esta molécula se excreta por el pulmón, pa-

ra evitar su reacción con el agua y la formación de ácido carbónico. Los ácidos no carbónicos derivan del metabolismo de **proteínas** y se eliminan por la orina.

En el organismo, la principal fuente de  $H^+$  proviene de la degradación de proteínas y fosfolípidos en ácidos no volátiles como el ácido fosfórico y sulfúrico, los cuales deben ser eliminados por el riñón. La producción habitual es de aproximadamente 2-3 meq/Kg de ácido al día en los niños. Existen también otros ácidos generados de forma patológica, como el ácido láctico y los cetoácidos<sup>1</sup>.

- **Base:** sustancia capaz de captar iones  $H^+$ . La principal fuente de álcalis es el metabolismo de los aminoácidos (glutamina y ácido aspártico) y la oxidación de los aniones orgánicos (citrato y lactato) para la gluconeogénesis<sup>3</sup>.
- **Ley de acción de masas:** esta ley indica que la velocidad de una reacción es proporcional al producto de las concentraciones de sus reactantes. Para el agua por ejemplo, correspondería al producto de  $H_2O$  por una constante y al otro lado de la ecuación, al producto de  $H$  y  $OH^-$  por otra constante<sup>4</sup>.

$$K_1(H_2=O) = K_2(H^+)(OH^-)$$

a. Becada programa de especialista en Nefrología Pediátrica, Universidad de Chile, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.  
 b. Nefrología pediátrica. Complejo asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Ángeles, Chile.  
 c. Nefrología pediátrica. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

Al despejar esta ecuación, tenemos una fórmula que es representativa para la disociación de todos los ácidos y bases, siendo  $K_a$  la constante de disociación para el ácido en particular, es decir el pH al cual se disocia esta molécula. Tanto los ácidos como las bases se comportan igual, ambos pueden ser fuertes o débiles, dependiendo de si se mantienen la mayor parte del tiempo en estado disociado y tienen un  $pK$  alto (fuertes) o no (débiles). En el organismo, según esta fórmula se extrae que la pérdida de  $H^+$  es equivalente a la ganancia de bicarbonato y viceversa<sup>1</sup>.

$$K' = \frac{(H^+)(OH^-)}{(H_2O)}$$

$$K_a = \frac{(H^+)(A^-)}{(HA)}$$

- **pH:** corresponde al logaritmo negativo de la concentración de  $H^+$ . Cuando aumenta la concentración de  $H^+$ , disminuye el pH. El rango compatible con la vida es entre 6.8 y 7.8 con promedio en 7.4, lo que equivale por fórmula a 40 nmol/L<sup>5</sup>.

$$pH = \log(H^+)$$

$$\log(H^+) = -7.4$$

$$pH = pK_a + \log \frac{\text{base}}{\text{ácido}}$$

El aumento de la concentración de  $H^+$  en sangre se llama acidemia y la disminución de  $H^+$  se llama alcalemia. Los procesos por los cuales aumentan o disminuyen los  $H^+$  se llaman acidosis y alcalosis, por ejemplo un pH bajo se denomina acidemia y si tiene  $pCO_2$  alta es secundario a una acidosis respiratoria. En general la compensación que realiza el organismo para llevar el pH a la normalidad, nunca es suficiente para normalizarlos 2.

La medición del pH sanguíneo se realiza en condiciones anaeróbicas (para evitar pérdida de  $CO_2$ ) con jeringa heparinizada, midiendo el pH con un electrodo permeable a  $H^+$  y el  $CO_2$  con otro permeable al  $CO_2$ . La concentración normal de cada sustancia varía si es sangre venosa o arterial tal como se observa en la tabla 1, ya que la captación de  $CO_2$  de la microcirculación disminuye el pH en la sangre venosa. También influye la técnica para la toma de muestra<sup>6-7</sup>.

Tabla I

	pH	$pCO_2$	$[HCO_3]$
		mmHg	meq/Lt
Sangre arterial	7.38-7.42	38-42	22-24
Sangre venosa	7.36-7.38	43-48	25-26

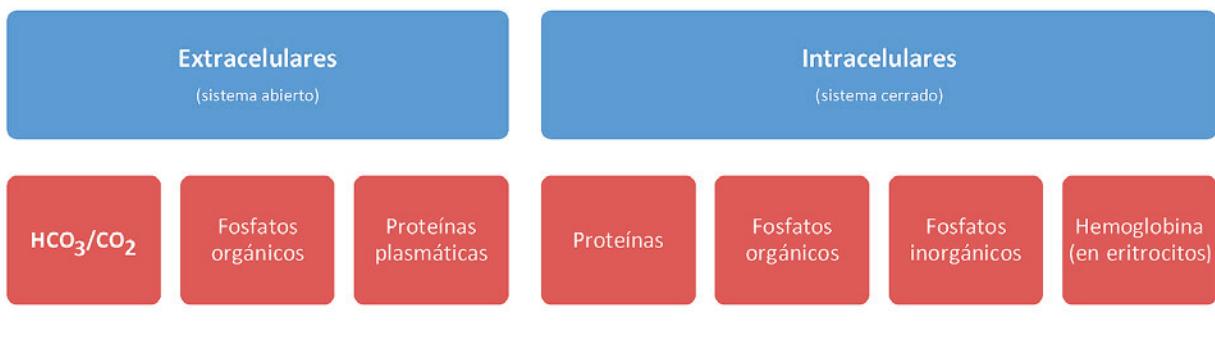
- **Ecuación de Henderson-Hasselbach:** es la ecuación para la disociación de los ácidos débiles y describe la relación entre el pH, bicarbonato y  $pCO_2$ . Esta ecuación viene definida por la ley de acción de masas<sup>2</sup>. Para el cálculo de la disociación, se puede ocupar cualquiera de las 2 fórmulas (Henderson-Hasselbach a izquierda o ley de acción de masas a derecha), la más simple es ley de acción de masas<sup>8</sup>.

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times pCO_2}$$

$$[H^+] = 24 \times \frac{pCO_2}{[HCO_3]}$$

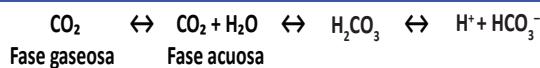
## TAMPONES

Corresponde a cualquier sistema que atenúa el cambio de pH de una solución o tejido al combinarlo o liberar  $H^+$  de forma reversible. En general son ácidos débiles que captan o ceden  $H^+$ , ya que los ácidos fuertes se encuentran la mayor parte del tiempo en estado ionizado y no son capaces de ligar  $H^+$ . El 99,9% de los  $H^+$  en exceso están amortiguados por tampones, los tampones tienen su máxima eficacia cuando el pH de la solución se encuentra a +/- 1 unidad de su  $pK_a$ . Existen diferentes tipos de tampones, los que se muestran en la Figura 1.<sup>4</sup>

**Figura I**

### 1. Tampones extracelulares: sistema tampón bicarbonato/ $\text{CO}_2$

Es el sistema abierto de tampón más importante e inagotable, tiene capacidad para tamponar ácidos y álcalis y regular de forma independiente tanto el bicarbonato por los riñones, como la  $\text{pCO}_2$  por los pulmones. El  $\text{CO}_2$  se encuentra en igual concentración en alvéolos y sangre y se puede encontrar en fase gaseosa, fase acuosa o formando ácido carbónico. Este ácido se puede disociar en  $\text{H}^+$  y bicarbonato, por lo que se relacionan mediante las ecuaciones previas, la concentración de bicarbonato, con el  $\text{CO}_2$  y el pH<sup>1</sup>.



El  $\text{pK}_a$  del bicarbonato es 1.3 unidades de pH por debajo de 7.4, pero aun así es un sistema muy eficiente de amortiguación, porque se puede regular la  $\text{pCO}_2$  por la ventilación alveolar. Cuando aumentan los  $\text{H}^+$  y se tamponan con bicarbonato, se genera ácido carbónico y se mueve la ecuación hacia la izquierda, por lo que aumenta la excreción de  $\text{CO}_2$  por el pulmón manteniendo la homeostasis. El sistema alveolar incrementa la eficacia del tampón bicarbonato hasta 11 veces y hace que la capacidad amortiguadora de este tampón sea relativamente independiente del pH. Los quimiorreceptores que controlan la ventilación son sensibles a los cambios de concentración del  $\text{H}^+$ . El sistema tampón bicarbonato es el principal sistema de tampón extracelular, pero no puede tamponar el ácido carbónico, ya que es parte de la ecuación, por lo que este ácido se tampona intracelularmente.

Existen otros tampones extracelulares como los fosfatos orgánicos y las proteínas plasmáticas<sup>4</sup>.

### 2.Tampones intracelulares

Los principales tampones intracelulares son las proteínas, fosfatos orgánicos e inorgánicos y la hemoglobina de los eritrocitos<sup>2</sup>. El hueso también es un tampón importante, logrando tamponar hasta un 40% de la carga aguda de ácidos. Cuando desciende el bicarbonato, se inicia el tamponamiento con la disolución del hueso mineral, liberando  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{KHCO}_3$  al inicio y posteriormente  $\text{CaCO}_3$  y  $\text{CaHPO}_4^{4-}$ .

## REGULACIÓN DEL SISTEMA ÁCIDO BASE

La respuesta a la generación de  $\text{H}^+$  y bases endógenas es el tamponamiento químico con tampones intra y extracelulares sumado a los cambios en la ventilación alveolar para manejar el  $\text{CO}_2$  producido y los cambios en la excreción renal de  $\text{H}^+$  para regular el bicarbonato<sup>2</sup>.

### 1. Regulación respiratoria

La ventilación alveolar elimina 15 meq/día de  $\text{CO}_2$ . Es controlada por quimiorreceptores ubicados en la medula oblonga y en menor medida, en los cuerpos carotídeos que son sensibles al pH y  $\text{pCO}_2$ , por lo que el aumento de  $\text{CO}_2$  en el líquido cefalorraquídeo genera un aumento de la ventilación de forma inmediata. La respuesta a la acidosis metabólica es más lenta, porque la barrera hematoencefálica aísla a los quimiorreceptores de las variaciones del bicarbonato, por lo que se observan respuestas en-

tre 12 y 24 horas después. El descenso máximo de  $\text{pCO}_2$  es de 10-12 mmHg y puede ser menor en enfermedades pulmonares, hipervolemia, alteraciones del sistema nervioso central e hipoxemia<sup>1</sup>.

## 2. Regulación renal

Los riñones deben eliminar 50-100 meq de ácidos no carbónicos generados a diario, por cada  $\text{H}^+$  excretado, se genera un bicarbonato. La eliminación renal de  $\text{H}^+$  se genera en distintas zonas tubulares (túbulo proximal, asa gruesa de Henle y colectores), la carga de  $\text{H}^+$  no se elimina como  $\text{H}^+$  libres, de lo contrario el pH urinario sería incompatible con las células tubulares, sino que se excreta combinada

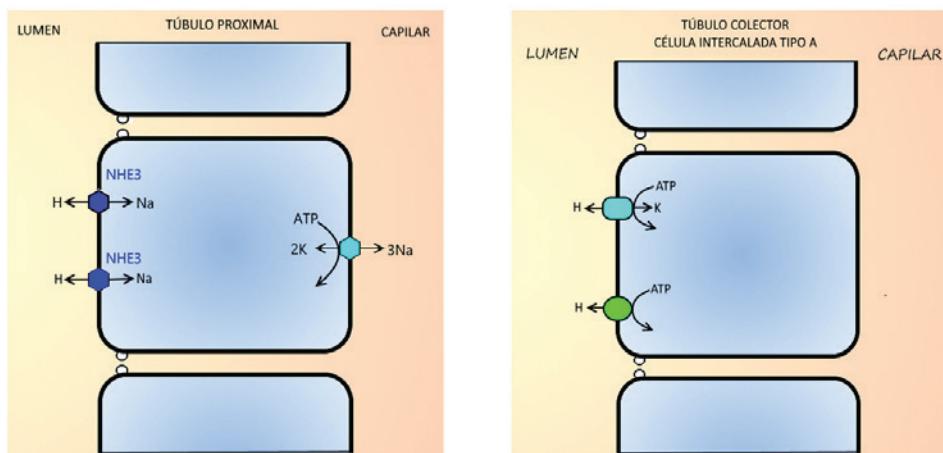
con tampones como el fosfato (proceso denominado acidez titulable) o el amonio. El regulador principal de la excreción de  $\text{H}^+$  es el pH extracelular, pero el volumen circulante efectivo, la aldosterona y la concentración de potasio plasmática, también pueden influir de forma independiente<sup>3</sup>.

Los riñones, por lo tanto, utilizan diferentes mecanismos para poder eliminar los  $\text{H}^+$  y manejar el bicarbonato, los cuales se describirán a continuación<sup>1</sup>:

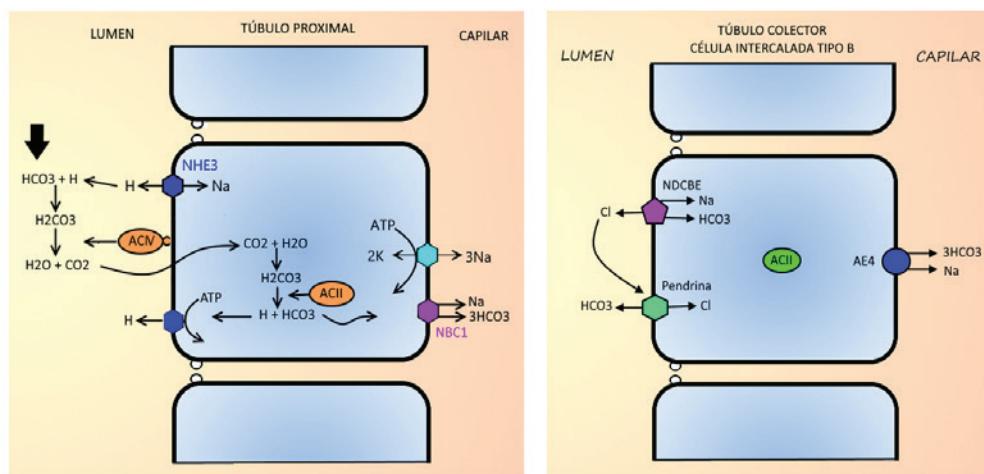
### • Mecanismos de acidificación proximal y distal:

A nivel proximal se secretan dos tercios de los protones con el intercambiador NHE3 de la mem-

**Figura 2.** Modificado de <sup>9</sup>



**Figura 3 (izquierda)** y **Figura 4 (derecha)** muestran la reabsorción proximal de bicarbonato y la secreción distal. Modificado de <sup>1</sup> y <sup>2</sup>



brana luminal, utilizando la energía de la bomba Na/K/ATPasa. A nivel distal, el túbulo colector tiene células tipo A con bombas H<sup>+</sup>/ATPasa y las H<sup>+</sup>/K/ATPasa luminales que secretan el 1/3 de H<sup>+</sup> restantes, reguladas por la carga de ácidos luminales. Las células principales del túbulo colector ayudan a este proceso generando un gradiente eléctrico con el canal ENaC, que promueve la secreción de H<sup>+</sup>. La Figura 2 muestra la secreción de H<sup>+</sup> proximal y distal.

### • Mecanismos de manejo del bicarbonato

La reabsorción del bicarbonato se produce en un 70-80% en el túbulo proximal, 15% en el segmento grueso del asa de Henle y 5% en los túbulos colectores corticales y medulares. En el túbulo proximal se reabsorbe bicarbonato en un proceso acoplado a la reabsorción de sodio y a la secreción de H<sup>+</sup>. La anhidrasa carbónica luminal y la intracelular son esenciales para degradar el ácido carbónico formado por la unión de H<sup>+</sup> y bicarbonato, lo que se traduce finalmente en producción de bicarbonato y reabsorción basolateral por el transportador NBCe1 (Figura 3). A nivel distal no se genera bicarbonato nuevo, sino que se reabsorbe a través de las células principales tipo A, con sus transportadores luminales NHE3, su anhidrasa carbónica intracelular y el transportador basolateral AE1<sup>10-12</sup>.

La secreción de bicarbonato se realiza por las células intercaladas tipo B que pueden secretar bicarbonato por su antitransportador pendrina de bicarbonato y cloro y el trasportador basolateral AE4 9, lo que se muestra en la Figura 4.

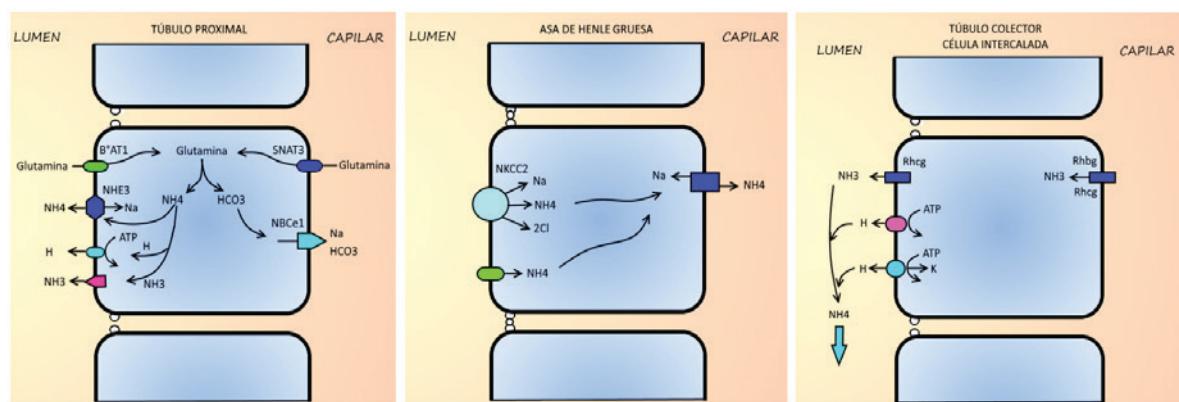
### • Acidez titulable

Se refiere a la excreción de protones con buffers urinarios, lo cual alcanza entre un tercio y la mitad de la excreción de ácido neta1. El fosfato (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>) es el principal tampón urinario por su alta excreción por la orina y su buen pKa para ese medio. Otros ácidos débiles como la creatinina y el ácido úrico, también colaboran pero de menor forma. En condiciones normales, los ácidos débiles amortiguan entre 10 y 40 meq/día de H<sup>+</sup>, esto se puede cuantificar midiendo cuanto NaOH se debe agregar a la orina de 24 horas para retornar al pH sanguíneo habitual, este proceso se llama acidez titulable. La cantidad de H<sup>+</sup> amortiguados por HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> se incrementan a medida que desciende el pH del líquido tubular, pero por debajo de 5.5, casi todo el HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> estará en forma de H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> y el sistema se habrá agotado<sup>3</sup>.

### Excreción de amonio

Este proceso logra la excreción de un 50-75% de la producción neta de H<sup>+</sup>1. Las células tubulares producen amonio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) a partir de la glutamina captada por el transportador apical B<sup>0</sup>AT1 y el basolateral SNAT311. Este aminoácido es metabolizado intracelularmente produciendo 2 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> y 2 bicarbonatos, el NH<sub>4</sub><sup>+</sup> se secreta al lumen por transportadores o se convierte en amoniaco (NH<sub>3</sub>) que también se secreta al lumen y se une al H<sup>+</sup> para formar amonio luminal (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Al reducirse la concentración de NH<sub>3</sub> luminal, aumenta la secreción, lo que lo hace un proceso inagotable a diferencia del fosfato 3. El NH<sub>4</sub><sup>+</sup> luminal, es reabsorbido en la médula por el asa de Henle gruesa, a través de NKCC2 mediante

**Figura 5. Proceso de secreción y reabsorción de amonio. Modificado de** <sup>13</sup>

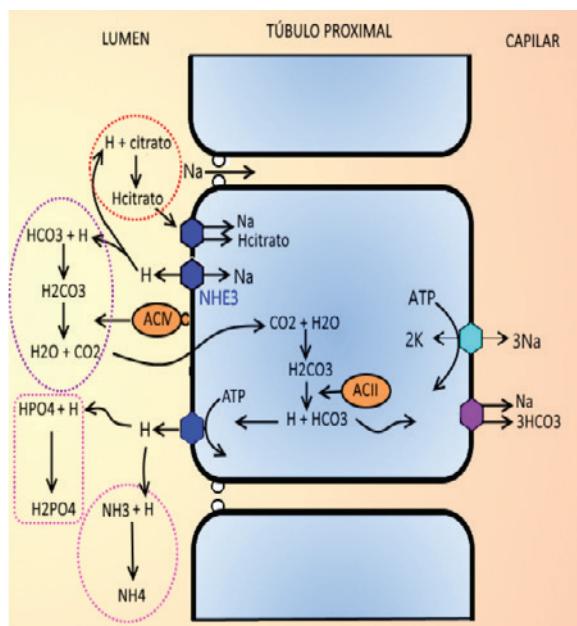


la sustitución del potasio por  $\text{NH}_4$  y en la membrana basolateral por el transportador  $\text{NHE}_4$ . El  $\text{NH}_4$  posteriormente pasa al lumen del túbulo colector mediante la secreción de  $\text{NH}_3$  por las glicoproteínas luminales Rhesus (Rhbg y Rhcg) y la unión final de  $\text{NH}_3$  al  $\text{H}^+$  luminal producido por la acidificación urinaria distal, este  $\text{NH}_4$  queda atrapado en el lumen y se elimina por la orina<sup>13</sup>. Este proceso se resumen en la *Figura 5*. Existen por lo tanto dos mecanismos para aumentar la excreción de  $\text{NH}_4$ : aumentar la producción en el túbulo proximal o disminuir el pH urinario distal.

El proceso del túbulo proximal, que incluye la reabsorción de bicarbonato, citrato, secreción de  $\text{H}^+$ , formación de acidez titulable y amonio se resume en la *Figura 6*.

Los procesos que controlan la excreción renal de  $\text{H}^+$  se describen en la *Tabla 2*<sup>3,13</sup>.

**Figura 6. Modificada de** <sup>11</sup>



**Tabla 2**

Factor	Mecanismo
<b>pH extracelular</b>	Disminuye el pH intracelular y esto aumenta el mecanismo de acidificación al incrementar los transportadores proximales y la producción intracelular de $\text{NH}_4$ a partir de glutamina
<b>Acidosis metabólica</b>	Aumenta todos los involucrados en el metabolismo del amonio y además aumenta la glutamina disponible, mediante la degradación de músculo y aumento de la síntesis hepática
<b>Alcalosis metabólica</b>	Disminuye la reabsorción proximal de bicarbonato
<b>Acidosis y alcalosis respiratorias</b>	Aumentan o disminuyen la reabsorción de bicarbonato respectivamente
<b>Volumen circulante efectivo</b>	El sistema privilegia la reabsorción de sodio, a través del sistema renina, angiotensina, aldosterona, que promueve reabsorción de sodio y excreción de $\text{H}^+$ y frente a una deplección de cloro, se acopla la reabsorción de sodio a bicarbonato, produciendo alcalosis metabólica.
<b>Alteraciones del potasio</b>	La hipokalemia promueve salida de potasio y entrada de $\text{H}^+$ celular. En el túbulo genera acidosis intracelular y mayor excreción de $\text{H}^+$ luminales.
<b>Corticoides</b>	Regulan la secreción de $\text{NH}_4$ en un 70% basal y 50-70% en respuesta a la acidosis, mediante la regulación de SNAT3, PEPCK y NHE3; también contribuyen a la degradación proteica del músculo
<b>Proteínas</b>	Aumentan producción de $\text{H}^+$ y por lo tanto, excreción de amonio

## Resumen de la corrección ácido-base

- **Frente a una carga ácida:** se amortiguan inmediatamente los  $H^+$  con el bicarbonato plasmático e intersticial, posteriormente se inicia la compensación respiratoria con hiperventilación y caída de  $pCO_2$ , con lo que aumenta el pH. Los  $H^+$  restantes entran a la célula junto con el cloro, generando la salida de sodio y potasio. En la célula los amortiguadores inician su proceso (2-4 horas después). La acidosis genera que el músculo y el hígado produzcan más glutamina y el riñón inicia la excreción de  $H^+$  con acidez titulable y  $NH_4$ , completando el proceso en 5-6 días<sup>11,4</sup>, lo que se observa en el *Gráfico 1*.
- **Frente a una carga básica:** la corrección renal es más rápida y el exceso de bicarbonato se elimina por la orina, salvo que exista depleción de volumen circulante efectivo<sup>4</sup>.
- **Frente a un cambio de  $pCO_2$ :** La respuesta a la acidosis respiratoria es diferente a la metabólica, ya que no se puede tamponar completamente con bicarbonato ni compensar de forma ventilatoria, porque es el trastorno primario. Se tampona inicialmente por el bicarbonato de la disociación del ácido carbónico y el cedido por los eritrocitos (proceso que ocurre dentro del eritrocito por anhidrasa carbónica). Esto no es muy eficiente en etapa aguda. La respuesta más eficiente es la excreción de los  $H^+$  por el riñón, proceso que demora entre 4 y 5 días<sup>3</sup>.

## MODELOS DE INTEGRACIÓN ÁCIDO-BASE

Existen 3 modelos que explican la homeostasis ácido-base, nombraremos los dos más utilizados:

El modelo tradicional utiliza la medición de la concentración de  $CO_2$  y bicarbonato (ecuación Henderson-Hasselbach) y muestra como las alteraciones en cada variable afectan a las otras mediante el balance de masas, ya que siempre los reactantes y productos intentarán estar en equilibrio. El anion gap corresponde a la suma de todas las especies cargadas no medidas en el plasma (principalmente albúmina)<sup>14</sup>.

El modelo de Stewart señala que todos los cationes y aniones están en balance según las leyes de electroneutralidad y las concentraciones de bicarbonato e hidrógeno no son independientes sino que relacionadas con la  $PaCO_2$ , la disociación del agua, los ácidos fuertes disociados, la diferencia de estos y el Atot (suma de los tampones, principalmente ácidos débiles)<sup>15</sup>.

El modelo de Stewart mediante sus cálculos muestra cual es la alteración electrolítica específica que gatilla el trastorno ácido-base, en cambio el modelo tradicional, muestra la fisiopatología del desorden metabólico<sup>14</sup>.

**Gráfico 1.**



EC: extracelular, IC intracelular

## BIOQUÍMICA URINARIA PARA EL MANEJO DE LOS TRASTORNOS ÁCIDO BASE

### 1. Excreción de cloruros

El cloro se reabsorbe con el sodio y la tasa de excreción es en general parecida, pero en ocasiones (por ejemplo en alcalosis metabólica), es necesario excretar bicarbonato con sodio y esto hace que se excrete poco cloro (<20 meq/lt) en orina, esta alcalosis es “sodio sensible”, ya que se corrige al administrar cloruro de sodio. La alcalosis también puede ser causada por una incapacidad para reabsorber cloro, como en defectos genéticos tales como el síndrome de Bartter o Gitelman, donde la excreción de cloro es mayor a 20 meq/lt. Este tipo de alcalosis es “sodio resistente”<sup>16</sup>.

### 2. Anion gap plasmático

Representa los aniones habitualmente no medidos, es decir, principalmente proteínas, aunque existen otros aniones (sulfatos, fosfatos y aniones orgánicos) y cationes (potasio, calcio y magnesio) que tampoco se miden, pero que se contrarrestan entre ellos. El cálculo se obtiene con la diferencia entre los cationes y aniones que si se pueden medir, el sodio plasmático como principal catión y los aniones más abundantes, cloro y bicarbonato<sup>2</sup>.

$$\text{AGp} = \text{Na pl} - (\text{HCO}_3 + \text{Cl})$$

**El valor normal es de 12 +/-4**

En condiciones de hipoalbuminemia, los aniones no medidos están disminuidos y decrece el anion gap<sup>6</sup>, siendo necesario en estos casos corregir la fórmula. El anion gap disminuye 2.5 meq/L por

cada 1 g/dl que disminuye la albúmina desde 4 gr/dl<sup>17</sup>. En los casos de disminución marcada del volumen circulante eficaz con aumento de la concentración plasmática de la albúmina, también hay que corregirlo, pero al revés<sup>18</sup>.

La acidosis metabólica por acumulación de ácidos fijos tienen anion gap elevado (normoclóremicas), ya que se acumulan aniones no medidos, en cambio en aquellas por pérdida de bicarbonato, tienen anion gap normal (hiperclóremicas), ya que el riñón reabsorbe cloruro de sodio para conservar el volumen extracelular y al retener cloro se compensa en la fórmula la pérdida de bicarbonato, quedando en equilibrio<sup>17</sup>. Las variaciones causadas por la acidosis metabólica se observan en el *Gráfico 2*.

El aumento de los aniones, se amortigua en un 40% por el bicarbonato y el resto por los tampones intracelulares, por esto el bicarbonato debiera disminuir por lo menos a la mitad con una carga ácida. La comparación entre la variación del anion gap (delta AG) y la variación del bicarbonato (delta bicarbonato), puede ayudar a saber si la acidosis con AG aumentado es solo por un aumento de los aniones o se le agrega otra causa de acidosis. Si esta comparación es menor que 1 sugiere que hay una combinación de acidosis metabólica de gap aniónico alto con gap aniónico normal (acidosis láctica más pérdida de bicarbonato), en cambio una relación mayor a 2 expresa la existencia de una alcalosis metabólica previa que minimiza la caída de bicarbonato<sup>8,19</sup>.

Delta de AG:  $(\text{AG} - 12)$

Delta de Bic:  $(24 - \text{Bic})$

**Gráfico 2.** Acidosis metabólica

Condición Normal	Sodio		
	Cloro	HCO <sub>3</sub>	AG
Sodio			
Ac. met AG aumentado	Cloro	HCO <sub>3</sub>	AG
Sodio			
Ac. met AG normal (hiperclóremica)	Cloro	HCO <sub>3</sub>	AG

### 3. Anion Gap urinario (AGu)

El número total de cationes en la orina, debe ser igual al número de aniones, por lo que el cálculo del anion gap urinario da información sobre la composición de esta. El AGu es una resta entre los aniones y los cationes medibles y tiene en condiciones ácido-base normal, un valor positivo (*Gráfico 3*). En caso de acidosis metabólica con anion gap plasmático normal, la respuesta normal es aumentar la excreción de  $H^+$  utilizando el  $NH_4^+$  (que se elimina como catión no medible), este catión se excreta unido a cloro (cloruro de amonio) por lo que si aumenta su excreción, aumentará la de cloro y el anion gap urinario será negativo. Si existiera una alteración en la acidificación distal, el anion gap resultaría patológicamente positivo frente a una acidosis. El AGu no debe ser calculado en casos de acidosis con AG plasmático aumentado, ya que habrán aniones no medibles en orina con valor positivo, a pesar de no haber falla en la acidificación; tampoco debe medirse en casos de hipovolemia (Sodio urinario <20 meq/lit), ya que se produce una alteración de la llegada de sodio a distal que perjudica la acidificación con  $NH_4^+$ <sup>16</sup>.

### 4. Gap osmolal urinario

La excreción normal de amonio en orina es de 20-40 meq/lit. En los casos de AGu positivo, en el que no queda claro si la alteración es por excreción de aniones no cuantificados o por falla en la acidificación, se puede calcular la osmolalidad urinaria por fórmula y compararla con la cuantificada por laboratorio (que mide directamente amonio). Si hay una diferencia de más de 100 mOsm/Kg entre ambas en acidosis, significa que el amonio se está excretando bien, ya que correspondería a 50 meq/lit aproximado (multiplicado por 2 por los aniones acompañantes). Este cálculo no se puede realizar en cetoacidosis, porque el ácido excretado influye en el resultado<sup>20</sup>.

### 5. pH urinario

Refleja el grado de acidificación de la orina. Para la evaluación del pH, se debe primero evaluar la osmolalidad urinaria, ya que el pH es una medición de la concentración de  $H^+$ , la cual puede estar inapropiadamente alta en caso de orina diluida<sup>21</sup>. En acidosis metabólica, la respuesta normal es acidificar la orina y que el pH sea menor a 5.6 en niños. Un pH mayor a 5.6 en acidosis metabólica indica una anomalía en la acidificación distal. Los tipos de acidosis tubulares, se pueden determinar midiendo el pH a diferentes excreciones fraccionales de bicarbonato o en acidosis. También ayuda en alcalosis metabólica, donde un pH mayor a 6 indica euvoolemia<sup>17</sup>.

**Gráfico 3**

Sodio	Potasio	Cationes no medidos ( $NH_4^+$ )
Cloro		Aniones no medidos
$AG \text{ urinario} = ([Nau + Ku]) - [Cl]$		

## EVALUACIÓN DE LOS TRASTORNOS ÁCIDO BASE

Existen diferentes tipos de trastornos ácido-base, tanto metabólicos como respiratorios o mixtos y frente a cada trastorno se produce una compensación fisiológica que intenta llevar el pH hacia la normalidad. Usualmente los trastornos puros no logran normalizar el pH con la compensación fisiológica, a diferencia de los trastornos mixtos opuestos que logran un pH normal (ejemplo: acidosis metabólica con alcalosis respiratoria). Los trastornos mixtos en el mismo sentido, tendrán valores más severos de pH. En la *Tabla 3* se muestran las compensaciones fisiológicas<sup>7,5</sup>.

Para poder comprender las alteraciones ácido-base, es necesario evaluar de forma secuencial los exámenes, evaluar cuál es el trastorno primario, si la compensación es adecuada, si existen trastornos mixtos y en particular para las acidosis metabólicas, determinar a qué tipo corresponden. A continuación se describe como se realiza este proceso<sup>8</sup>:

- a) Análisis del pH: con esto se define cuál es el tipo de trastorno, acidemia o alcalemia.
- b) Análisis del bicarbonato y  $\text{pCO}_2$ : esto es lo que define si la alteración primaria es metabólica o respiratoria. Ejemplo: pH bajo con bicarbonato bajo, corresponde a acidosis metabólica.

c) Cálculo de compensación: esto define si es trastorno puro o mixto. La compensación se calcula evaluando si la  $\text{pCO}_2$  o el bicarbonato han aumentado o disminuido de forma simétrica con el trastorno primario para lograr compensar, según la tabla anteriormente señalada.

- d) Si existe una acidosis metabólica se debe calcular:
- AG plasmático: define si es una acidosis con por pérdida de bicarbonato (anion gap normal) o por ganancia de  $\text{H}^+$  (anion gap aumentado)

Si el anion gap está aumentado, se debe calcular además:

- Delta AG/Delta Bic: define si existe un trastorno mixto de acidosis metabólica.

Si el anion gap es normal, se debe calcular además:

- Anion gap urinario: solo se puede analizar si existe un sodio urinario mayor a 20 meq/l y una osmolalidad urinaria normal. El anion gap urinario normal en caso de acidosis metabólica es de valor negativo. Un anion gap de 0 o positivo en contexto de una acidosis metabólica, sugiere una alteración en la producción de amonio (acidosis tubular renal).

**Tabla 3**

	Defecto primario	Compensación	Respuesta total
<b>Acidosis metabólica</b>	Disminución de $\text{HCO}_3$	Disminución $\text{pCO}_2$ : 1.2 mmHg por cada 1 meq de $\downarrow \text{HCO}_3$	12-24 horas
<b>Alcalosis metabólica</b>	Aumento de $\text{HCO}_3$	Aumento $\text{pCO}_2$ : 0.7 mmHg por cada 1 meq de $\uparrow \text{HCO}_3$	24-36 horas
<b>Acidosis respiratoria aguda</b>	Aumento de $\text{pCO}_2$	Aumento $\text{HCO}_3$ : 1 meq por cada 10 mmHg de $\uparrow \text{pCO}_2$	2 a 5 días
<b>Acidosis respiratoria crónica</b>	Aumento de $\text{pCO}_2$	Aumento $\text{HCO}_3$ : 3.5 meq por cada 10 mmHg de $\uparrow \text{pCO}_2$	
<b>Alcalosis respiratoria aguda</b>	Disminución de $\text{pCO}_2$	Disminución $\text{HCO}_3$ : 2 meq por cada 10 mmHg de $\downarrow \text{pCO}_2$	2 a 5 días
<b>Alcalosis respiratoria crónica</b>	Disminución de $\text{pCO}_2$	Disminución $\text{HCO}_3$ : 4 meq por cada 10 mmHg de $\downarrow \text{pCO}_2$	

## ACIDOSIS METABÓLICA

Trastorno caracterizado por pH arterial menor a 7.38, secundario a una concentración alta de H<sup>+</sup> o descenso en la concentración plasmática de bicarbonato, que produce hiperventilación compensatoria. El descenso de bicarbonato por sí solo en general no es diagnóstico, porque también se observa en la compensación de una alcalosis respiratoria crónica, pero un bicarbonato bajo 10 meq/l sí lo es, ya que una compensación no genera un valor tan bajo<sup>22,8</sup>. La respuesta normal a la acidosis metabólica ya se analizó anteriormente, por lo que nos enfocaremos en las causas y tratamiento de las entidades que la provocan.

### GENERACIÓN DE UNA ACIDOSIS METABÓLICA

Es importante considerar que los valores normales de bicarbonato cambian con la edad, siendo menores en los niños pequeños, por su menor capacidad de reabsorción, como se muestra en la *Tabla 4*<sup>10</sup>.

La acidosis puede generarse por dos causas principales: por incapacidad para excretar los H<sup>+</sup> o por pérdida de bicarbonato<sup>23</sup>.

### Clasificación de la acidosis metabólica

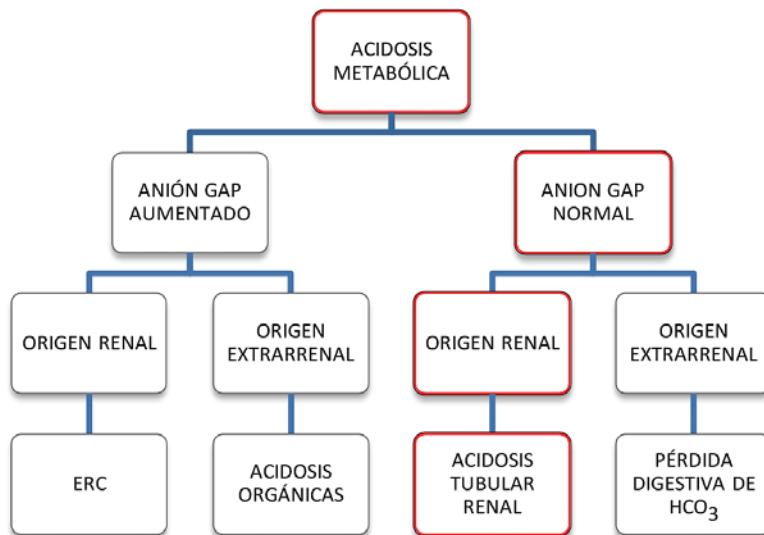
Una forma de clasificar las acidosis es según el valor del anion gap, desglosado en la *Tabla 5*<sup>8</sup>.

**Tabla 4**

Edad	pH	PaCO <sub>2</sub> mmHg	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> meq/lt
RN prematuro	7.2-7.25	50-55	16-18
RN término (<1m)	7.37	33	20
Lactante	7.4	34	20
2-18 años	7.39	37	22-24

**Tabla 5. Clasificación de la acidosis metabólica**

Acidosis metabólica con AG normal		Acidosis metabólica con AG aumentado	
Con hipokalemia	Con hiperkalemia	Acidosis láctica tipo A (con hipoxia tisular)	Acidosis láctica tipo B (sin hipoxia tisular)
Diarrea	ATR tipo IV	Shock o sepsis	Insuficiencia Hepática
Fistula intestinal	Uropatía obstructiva	Insuficiencia Respiratoria	Alt. enzimáticas
Uso laxantes	Hipoaldosteronismo	Hemorragia severa	Leucemia, convulsiones
ATR proximal y distal)	Falla renal precoz	Intoxicación por CO	Quemaduras
	Drogas (IECA, AINES, Espiranolactona, ciclosporina)	Cetoacidosis	Tóxicos Etilenglicol, metanol, salicílicos, propilenglicol
	Soluciones altas en cloro	Falla renal aguda y crónica	

**Figura 7****Tabla 6**

	Leve	Moderada	Severa
pH	Mayor a 7.30	7.20 – 7.29	Menor a 7.20
Bicarbonato (meq/lt)	Mayor a 20	10-19	Menor a 10

Y de forma más simplificada, podemos separarlas como se muestra en la *Figura 7*.

También podemos clasificarla según su severidad, como se muestra en la *Tabla 6*<sup>24</sup>:

## CLÍNICA DE ACIDOSIS METABÓLICA

### 1. Aguda:

Es inespecífica, compromete diferentes sistemas, principalmente

- **Sistema cardiovascular:** disminución del gasto cardíaco e hipotensión por disminución de la resistencia vascular periférica con acidosis moderada. Produce además resistencia a las catecolaminas infundidas y arritmias<sup>25</sup>.
- **Sistema respiratorio:** hiperpnea evidenciada por respiración de Kussmaul<sup>2</sup>.
- **Hiperkalemia:** la salida de potasio es variable, entre 0.2 y 1.7 meq por cada 0.1 de descenso del pH, con promedio de 0.6. Pero en las acidosis

metabólicas orgánicas (acidosis láctica y cetoacidosis), el anión entra a la célula acompañando al H<sup>+</sup> y la salida de potasio es menor, el potasio aumenta entre 0.1 a 0.2 por cada 0.1 de descenso del pH<sup>7</sup>.

- **Sistema neurológico:** menor afectación neurológica que la acidosis respiratoria, ya que disminuye menos el pH del líquido cefalorraquídeo<sup>2</sup>.

- **Sistema inmunológico:** genera inflamación y disminución de la respuesta inmune<sup>25</sup>.

Como efecto beneficioso se puede considerar la mayor entrega de oxígeno por disminución de la afinidad con la hemoglobina, la vasodilatación que aumenta el flujo a tejidos y el incremento del calcio ionizado para aumentar la contractilidad cardiaca cuando el pH está entre 7.2 y 7.33<sup>24</sup>.

### 2. Crónica:

No existe tanto compromiso cardiovascular como en los casos agudos, pero los pacientes con

enfermedad renal crónica y acidosis metabólica crónica tienen mayor mortalidad cardiovascular<sup>25</sup>. Se producen alteraciones esqueléticas por la liberación de calcio y fosfato, con retraso del crecimiento y raquitismo, además de degradación muscular y alteración metabólica<sup>23</sup>.

### Tratamiento general de las acidosis metabólicas no orgánicas

Las bases del tratamiento incluyen identificar y tratar la causa, asegurar una perfusión periférica y oxigenación adecuada y considerar la administración de bicarbonato en acidosis metabólicas con anion gap normal que presenten un pH menor a 7.2<sup>8</sup>. Para la administración de bicarbonato, se debe calcular el déficit, lo ideal sería realizar el cálculo en base a la fórmula de Henderson-Haselbach la cual nos mostraría cuánto bicarbonato plasmático sería necesario tener para aumentar el pH hasta un rango de seguridad de 7,2<sup>23</sup>.

Otra opción es la siguiente:

$$\text{Déficit Bicarbonato: } (\text{HCO}_3 \text{ deseado} - \text{HCO}_3 \text{ medido}) \times \text{ACT}$$

El bicarbonato deseado debería ser de 10-12 meq/litro, ya que este valor permite tener un pH de 7.2<sup>25</sup>, siempre y cuando exista una compensación ventilatoria adecuada y no existan pérdidas concomitantes de bicarbonato mientras se corrige. La administración debe realizarse en las siguientes 24 horas, con control seriado de bicarbonato plasmático para titular la dosis<sup>8</sup>. La administración rápida de bicarbonato solo es necesaria para pacientes con acidosis metabólica severa y no se debiera administrar más de 0.5 meq/Kg para evitar un cambio brusco de pH que puede provocar hipernatremia, hipokalemia, disminución del calcio iónico, alcalosis de rebote, arritmias, desplazamiento de la curva de disociación de hemoglobina hacia la izquierda con mayor hipoxia celular y acidosis intracelular paradojal por aumento de pCO<sub>2</sub><sup>23</sup>.

Se han probado otros tratamientos con bases que no son bicarbonato (THAM, Carbicab), pero sin éxito en niños por sus reacciones adversas<sup>26</sup>.

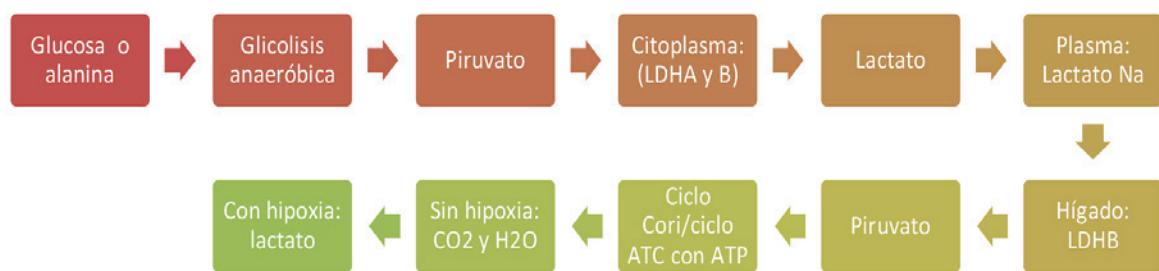
### Tipos de acidosis metabólicas y tratamiento específico

Existen diferentes tipos de acidosis metabólicas. La acidosis láctica y la cetoacidosis dan cuenta del 85% de las acidosis metabólicas con anion gap elevado en adultos<sup>25</sup>. Las acidosis con AG normal alcanzan un 40% en pacientes de unidades de cuidados intensivos por el uso de soluciones hiperclorémicas. Según la literatura, tendría menor mortalidad que las acidosis con anion gap aumentado<sup>24</sup>. En niños las causas más frecuentes son las pérdidas de bicarbonato gastrointestinales y las acidosis lácticas por estados de hipoperfusión<sup>8</sup>.

En general, se deben sospechar acidosis orgánicas (por ácido láctico o cetoácidos) cuando la corrección de la causa subyacente (ejemplo: deshidratación) eleva rápidamente el bicarbonato, ya que en este caso, el lactato se convierte en bicarbonato una vez solucionado el problema metabólico<sup>23</sup>.

#### 1. Acidosis láctica

El piruvato se produce por la glicólisis anaeróbica de la glucosa o de algunos aminoácidos y en el citoplasma se convierte a lactato por la acción de la lactato deshidrogenasa, esta enzima tiene dos subunidades, LDHA y LDHB, la primera con mayor afinidad al piruvato que la segunda<sup>26</sup>. Normalmente se producen 15-20 meq/Kg/día de lactato, el cual es amortiguado por el bicarbonato plasmático, convertido en lactato de sodio y metabolizado en el hígado nuevamente a piruvato por la LDHB en el ciclo de Cori, lo que genera glucosa a partir de ATP y en el ciclo ácido tricarboxílico que genera ATP (*Gráfico 2*). Para realizar estos procesos, se requiere que el piruvato entre en la mitocondria y que exista un metabolismo oxidativo normal (sin hipoperfusión tisular), de lo contrario, el piruvato se convierte en lactato en el citosol<sup>23</sup>. Usualmente la producción y uso de lactato son equivalentes, por lo que se mantienen estables las concentraciones plasmáticas. Puede aumentar la concentración debido a ejercicio intenso o convulsiones, pero disminuye también rápidamente. La acidosis láctica se divide en aquellas con hipoxia (tipo A) o sin hipoxia (tipo B), como se observa en la *Tabla 7*, pero también pueden ser mixtas<sup>26</sup>.

**Gráfico 2****Tabla 7**

Acidosis metabólica con AG aumentado	
Acidosis láctica tipo A (con hipoxia tisular)	Acidosis láctica tipo B (sin hipoxia tisular)
Shock o sepsis	Insuficiencia Hepática
Insuficiencia respiratoria	Alt. enzimáticas
Hemorragia severa	Leucemia, convulsiones
Intoxicación por CO	Quemaduras

La acidosis D-láctica, es una condición especial y poco frecuente que se puede ver en pacientes con derivación yeyunoileal o en resecciones de intestino delgado. La glucosa y el almidón se metabolizan en el colon a ácido D-láctico, en estos pacientes hay una proliferación de lactobacilos con mayor capacidad de producción de D-lactato y una entrega importante de glucosa y almidón al colon secundario a las resecciones. Este D-lactato es reabsorbido a la circulación sistémica y no es reconocido por la L-lactato deshidrogenasa, por lo que se genera acidemia usualmente después de comidas ricas en hidratos de carbono. Puede generar alteraciones del sistema nervioso central (convulsiones o ataxia) en conjunto con la acidemia<sup>23,2</sup>.

Para el diagnóstico de acidosis láctica se utiliza el aumento de ácido láctico en sangre, con anion gap aumentado en la mayoría de los casos. En el caso de la acidosis D-láctica el diagnóstico porque no es tan simple, ya que no se puede medir el ácido D-láctico en sangre y no aumenta el anion gap, pero presenta alteraciones neurológicas y aparece en contexto de ciertas patologías<sup>25</sup>.

El tratamiento consiste en la corrección de la causa subyacente y mejorar la perfusión. El uso de bicarbonato no sería eficaz, provocaría solo una elevación transitoria de la concentración plasmática y posiblemente empeore la acidosis intracelular, ya que la amortiguación de los H<sup>+</sup> aumenta la generación de CO<sub>2</sub><sup>26</sup>. El tratamiento de la acidosis D-láctica es con bicarbonato y antibióticos para disminuir los lactobacilos, además una dieta baja en hidratos de carbono<sup>23</sup>.

## 2. Cetoacidosis

Los ácidos grasos libres se convierten en el hígado en triglicéridos, CO<sub>2</sub> y agua o en cetoácidos del tipo acetocáctico y beta hidroxibutírico<sup>23</sup>. Para que se produzca una hiperproducción de estos últimos, debe haber una actividad deficiente de insulina y aumentada de glucagón, lo que estimula la lipólisis<sup>2</sup>.

La causa más frecuente es la cetoacidosis diabética, pero también se puede encontrar en algunas enfermedades metabólicas (acidemias orgánicas), en intoxicación por salicilatos, en cetoacidosis alcohólica (poco frecuente en niños) y de forma leve en el

ayuno. El anion gap debería estar alto, pero puede estar normal en etapas iniciales por la pérdida de una gran cantidad de cetoácidos por orina<sup>27</sup>. Para el tratamiento no se recomienda la administración de bicarbonato, salvo que pH sea menor a 7.0<sup>25</sup>.

### 3. Insuficiencia renal

El metabolismo normal de alimentos libera H<sup>+</sup> y sulfatos que deben ser excretados como amonio el primero y el segundo por filtración y reabsorción en el túbulo. La insuficiencia renal afecta todos los parámetros implicados en la excreción neta de ácidos, ya que la excreción total de amonio desciende (por el menor número de nefronas funcionales, no por falla tubular), por lo que no pueden excretarse los H<sup>+</sup>, por otro lado disminuye la acidez titulable y disminuye la reabsorción de bicarbonato. En la enfermedad renal avanzada, el bicarbonato plasmático cae a valores de 12 a 20 meq/lit, no menores que eso, por el tampón óseo. En casos de bicarbonato menores a 10 meq/lit hay que descartar hipoaldosteronismo u otro trastorno asociado<sup>2</sup>. El anion gap se encuentra alto, pero en casos de alteración de la función tubular, se puede eliminar sulfatos y se retiene H<sup>+</sup> y cloro para el equilibrio, lo que genera un anion gap normal. El tratamiento es la administración de bicarbonato para impedir la pérdida ósea de calcio, impedir el catabolismo muscular y el daño túbulo-intersticial que provoca el aumento adaptativo de la producción local de NH<sub>3</sub> en las nefronas que quedan, lo que genera activación del complemento y nefritis túbulo intersticial<sup>23</sup>.

### 4. Ingesta de salicilatos

El salicilato se une en un 90% a las proteínas, lo que lo restringe al intravascular, es metabolizado a un componente menos tóxico en el hígado y después excretado por el riñón. En caso de intoxicación, la unión a proteínas disminuye un 50% y el fármaco llega a los tejidos<sup>23</sup>. El salicilato estimula el centro respiratorio y genera una alcalosis respiratoria de forma precoz, con alteración neurológica y posteriormente acidosis metabólica por alteración de la fosforilación oxidativa y acumulación de ácidos orgánicos como el lactato y cetoácidos<sup>2-6</sup>.

Para el tratamiento se utiliza la alcalinización del plasma, ya que siendo un ácido débil con pKa de 3.0 se encuentra normalmente no ionizado, pe-

ro con la alcalinización pasa a su estado ionizado y no liposoluble, lo que permite la salida del fármaco del cerebro. La segunda parte es la eliminación renal por secreción vía aniones orgánicos del túbulo proximal, la alcalinización de la orina favorece la excreción, también se puede hemodiализar en caso de compromiso del sistema nervioso central severo o insuficiencia renal. La baja concentración de glucosa intracerebral también afecta el metabolismo, por lo que requiere administración de glucosa adecuada<sup>23,25</sup>.

### 5. Ingesta de metanol y etilenglicol

El metanol se metaboliza en formaldehido y posteriormente en ácido fórmico. La clínica aparece 12-36 horas después de la ingestión, ya que tarda en acumular los metabolitos. Provoca edema retiniano, ceguera y muerte. El etilenglicol es un componente de disolventes que se metaboliza por la misma enzima que el metanol, en metabolitos tóxicos como el ácido glicólico y oxálico, produce síntomas neurológicos, cardiopulmonares e insuficiencia renal por precipitación de cristales de oxalato y daño tubular por glicolato<sup>23</sup>.

Se puede sospechar la intoxicación por estos alcoholes con un gap osmolal alto (>20), asociado a una acidosis con anion gap muy elevado, si la historia clínica no sugiere otra causa como acidosis láctica o cetoacidosis diabética. También se puede realizar la medición de los niveles plasmáticos<sup>25</sup>. El tratamiento para ambos es la administración de Fomepizole, bloqueador de la alcohol deshidrogenasa o etanol por vía oral o endovenosa, para inhibir la formación de metabolitos tóxicos mediante la ocupación de la enzima que metaboliza el metanol en sus metabolitos, además se utiliza la administración de bicarbonato para la corrección de la acidemia y la hemodiálisis en caso de intoxicación severa<sup>23</sup>.

### 6. Pérdidas digestivas

Los líquidos intestinales son en general alcalinos, con una concentración de 50-70 meq/L de bases como bicarbonato y aniones orgánicos, que al absorberse se transforman en bicarbonato, por lo que la pérdida intestinal puede ocasionar una acidosis metabólica, sobre todo si existe deshidratación o nefropatía que evite la excreción de amonio. El tratamiento es con aporte de bicarbonato según el

tratamiento general de las acidosis metabólicas no orgánicas<sup>23</sup>.

## 7. Soluciones altas en cloro

Las soluciones altas en cloro generan acidosis metabólica, ya que para mantener la electroneutralidad, disminuye el bicarbonato. En los casos de acidosis metabólicas con anion gap aumentado, en los que se administran soluciones altas en cloro, puede mantenerse la acidosis, pero al calcular el AG se convierte en una acidosis metabólica con anion gap normal, lo que es una mejoría con respecto a la anterior<sup>5-6</sup>.

## 8. Acidosis tubulares renales (ATR)

Defecto caracterizado por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica por la pérdida renal de bicarbonato o por la disminución de la excreción renal de H<sup>+</sup><sup>28</sup>. Deben tener una función renal normal o levemente alterada<sup>10</sup>. En niños las causas más frecuentes son las primarias, asociadas a mutaciones genéticas, siendo la de mayor frecuencia, la ATR distal. La ATR proximal aislada es extremadamente rara y la mayoría de las ATR proximales son asociadas a Fanconi por enfermedades metabólicas como la cistinosis. Las ATR hiperkalémicas o tipo IV, se ven más frecuentemente por pseudohipoaldosteronismo tipo 1<sup>28</sup>.

### ATR tipo 1 o distal

Se presenta principalmente en niños pequeños. Es la forma más frecuente de ATR en pediatría y la mayoría son primarias<sup>21</sup>. Se denominó tipo 1, ya que fue la primera ATR descrita<sup>10</sup>. El defecto principal está en la acidificación distal y genera<sup>23</sup>:

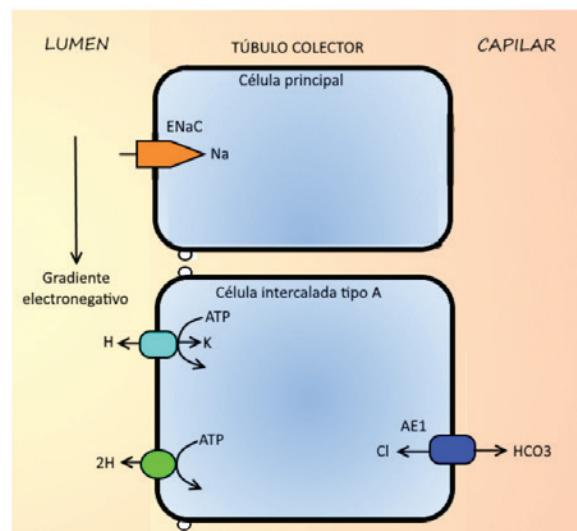
- pH mínimo urinario siempre mayor a 5.6.
- Reducción en excreción NH<sub>4</sub><sup>+</sup> y acidez titulable.
- Acumulación progresiva de H<sup>+</sup> y descenso secundario del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> incluso a valores menores a 10 meq/lit.

### Patogenia

La excreción de H<sup>+</sup> se realiza principalmente por la bomba H<sup>+</sup>/ATPasa de las células intercaladas, influenciadas por la reabsorción de sodio de las células principales, que genera un gradiente electronegativo que minimiza la retrodifusión pasiva de H<sup>+</sup> en el túbulo colector cortical. Si se genera una defecto

primario o secundario de la función de la bomba H<sup>+</sup>/ATPasa de la membrana luminal de las células intercaladas, de la bomba HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl (AE1) de la membrana basolateral o de la permeabilidad de la membrana luminal a los H<sup>+</sup>, se producirá un defecto en la acidificación distal. En la figura 8 se muestra un segmento del túbulo colector<sup>9-10</sup>.

Figura 8



### Causas primarias

Existen diferentes mutaciones involucradas en la generación de la ATRd<sup>21</sup>.

- **Mutación bomba H<sup>+</sup>/ATPasa:** esta bomba tiene 2 dominios (V0 y V1) los cuales tienen 8 y 6 subunidades cada uno. La variante V0A4 es la más abundante en el riñón y la variante V1B1 se encuentra en riñón y en oído interno. Tienen herencia autosómica recesiva:
- **Mutación ATP6V1B1:** genera alteración de la H<sup>+</sup>/ATPasa renal e hipoacusia precoz.
- **Mutación ATP6V0A4:** no genera hipoacusia o pueden tenerla de forma más tardía.
- **Mutación bomba AE1:** codificada por el gen SLC4A1, es el intercambiador HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl. Se ubica preferentemente en eritrocitos, pero también en riñón y aquí se une a la anhidrasa carbónica tipo II o IV. La mutación en el gen causa anemia hemolítica. Puede tener herencia autosómica dominante (poco frecuente y sin alteración en glóbulo rojo) o autosómica recesiva (asociado a ovalocitosis).

## Causas secundarias

También existen diferentes causas secundarias que alteran los procesos de acidificación distal<sup>29</sup>:

Defectos por alteración en la permeabilidad de membrana: permite la reentrada de H<sup>+</sup> al intracelular y se pierde el gradiente de H<sup>+</sup> (ejemplo: anfotericina)

Defectos para crear diferencia transepitelial de voltaje: la alteración de la reabsorción cortical de sodio altera la secreción de potasio y H<sup>+</sup> (ejemplo: uropatía obstructiva)

Defectos para crear un flujo de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> adecuado desde el túbulo proximal al intersticio medular (ejemplo: nefropatía intersticial crónica)

Defectos en excreción de H<sup>+</sup>: ausencia de bomba H<sup>+</sup>/ATPasa (ejemplo: Sjögren)

La reabsorción de bicarbonato no está alterada, pero se puede producir bicarbonaturia por el pH urinario alto, aproximadamente de un 3% con pH cercano a 6.5, en niños el pH puede ser mayor y la pérdida también. Los eventos que se asocian a esta acidificación alterada son:

- **Nefrocalciosis:** secundaria a hipercalciuria e hiperfosfaturia por el aumento de liberación de fosfato cálcico óseo para la amortiguación

de H<sup>+</sup> debido a la acidosis metabólica. El grado de hipercalciuria es proporcional al de la acidosis<sup>23</sup>.

- **Hipocitraturia:** la acidosis metabólica y la hipokalemia reducen el pH intracelular del túbulo proximal, lo que aumenta el uso de citrato intracelular y la reabsorción de este<sup>29</sup>.

- **Hipokalemia:** es multifactorial, pero principalmente por la activación del eje renina angiotensina por la depleción de volumen, lo que produce excreción de potasio. Además la acidosis intracelular, promueve la actividad del canal maxiK y la acidosis metabólica produce entrada intracelular, por lo que la resolución de la acidosis corrige la hipokalemia<sup>21</sup>.

Existe una variante de ATR distal hiperkalémica que se observa en los pacientes con alteraciones voltaje dependientes, que generan un defecto en la secreción de potasio<sup>29</sup>.

En el *Gráfico 3* se muestra un resumen de las alteraciones de esta entidad.

Algunos pacientes pueden tener una ATR incompleta (principalmente por mutación en B1), sin acidosis metabólica, pero si con acidosis intracelular, pH urinario >5.5, hipocitraturia y antecedentes familiares de ATR o litiasis cálcica<sup>29</sup>.

Gráfico 3



## Clasificación

La clasificación principal es en causas primarias o secundarias (*Tabla 8*). Existen múltiples patologías asociadas a las causas secundarias, expondremos algunas de ellas en cada sección<sup>21</sup>.

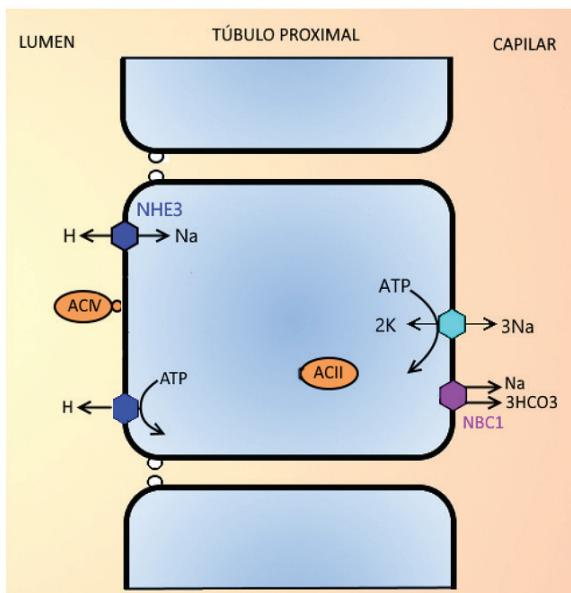
## ATR tipo 2 o proximal

Se caracteriza por una reabsorción proximal deficiente de bicarbonato y con una capacidad máxima, lo que define la concentración plasmática de bicarbonato, habitualmente entre 14 y 20 meq/l. No presentan acidosis más severa porque está conservada la capacidad de reabsorción distal. El defecto puede ser aislado o asociado a un síndrome Fanconi<sup>23</sup>.

## Clasificación y patogenia

La acidosis metabólica se genera por pérdida de bicarbonato. En el estado basal, estos pacientes no tienen pérdida de bicarbonato, la orina puede acidificarse frente a una acidosis con rango de bicarbonato más bajo que su umbral, pero frente a un pH más alto, pierden mucho bicarbonato. Usualmente tienen hipokalemia asociada de magnitud variable, la cual se produce por un hiperaldosteronismo persistente, que puede aumentar con el tratamiento (30). El defecto en cualquiera de los factores implicados en la reabsorción de bicarbonato, puede generar la ATR proximal, estos factores son el intercambiador Na/H luminal, la anhidrasa carbónica luminal, la bomba Na/K/ATPasa basolateral o el cotransportador Na/HCO<sub>3</sub> (NBCe1)<sup>30</sup>.

Figura 9. Modificado de<sup>1</sup>



Las ATR proximales pueden clasificarse según lo que se muestra en el Gráfico 3<sup>10</sup>:

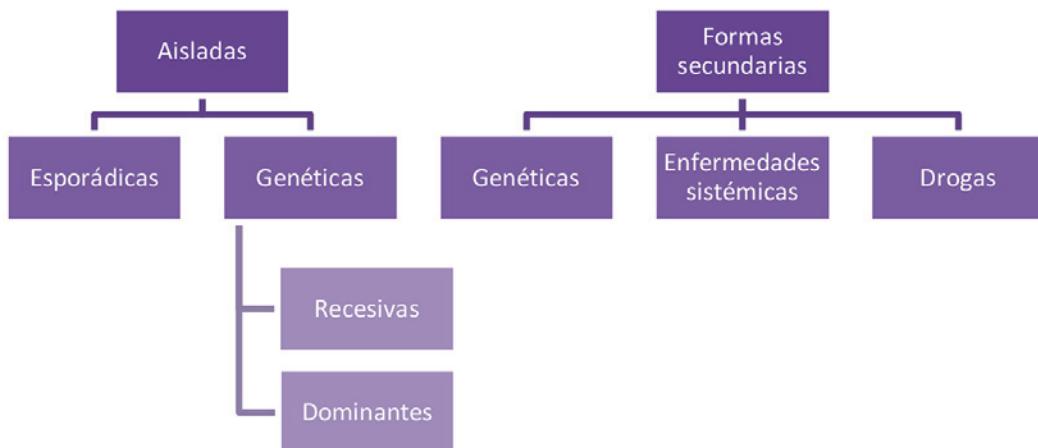
## Formas aisladas

- Esporádicas:** defecto de tipo transitorio en la infancia, con alteración en la reabsorción renal e intestinal de bicarbonato por inmadurez del túbulo proximal, sin herencia familiar<sup>29</sup>.
- Genéticas:** corresponden a defectos permanentes
- Autosómicas recesivas:** por mutaciones en el gen SLC4A4 (12 mutaciones identificadas hasta la fecha), que codifica para la proteína transportadora NBCe1 (con sus 5 variantes). Transporta

Tabla 8

Secundaria		Genética
<b>Enfermedades renales</b> Ej: Rechazo trasplante, obstrutiva	<b>Drogas y tóxicos</b> Ej: Anfotericina B, litio, trimetroprim	Mutación H/ATPasa
<b>Estados hiponatriuréticos</b> Ej: Síndrome nefrótico, cirrosis hepática	<b>Alteraciones del calcio</b> Ej: Hipoparatiroidismo, intoxicación vit D	Mutación AE1
<b>Enfermedades genéticas</b> Ej: Osteopetrosis, ovalocitosis, Sd. Wilson	<b>Síndromes disproteinémicos</b> Ej: Hipergamaglobulinemia, amiloidosis	
<b>Enfermedades autoinmunes</b> Ej: Sjögren, lupus eritematoso, hepatitis crónica, cirrosis biliar primaria		

Gráfico 3



$\text{Na}/\text{HCO}_3$  en la membrana basolateral. Las variantes de NBCe1 están distribuidas en riñón y ojo para la tipo A, en múltiples órganos para la tipo B y en el cerebro para la tipo C, esto definirá también la clínica asociada<sup>30</sup>.

- **Autosómicas dominantes:** solo dos casos descritos en la literatura, tienen retraso cognitivo y alteración de la densidad ósea<sup>28</sup>.

### Formas secundarias

Corresponde a una acidosis metabólica asociada una disfunción generalizada del túbulo proximal, lo cual se denomina síndrome de Fanconi. Esto puede deberse a múltiples patologías tanto genéticas, como metabólicas y tóxicas. La disfunción provoca no solo acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato, sino también pérdida de otros solutos normalmente reabsorbidos como fosfato, ácido úrico, glucosa, aminoácidos, proteínas de bajo peso molecular y bicarbonato<sup>10</sup>.

- **Genética primaria:** se genera por una mutación del cotransportador NaPiII del túbulo proximal, en la membrana apical<sup>30</sup>.
- **Por enfermedades sistémicas:** la más frecuente es secundaria a **cistinosis**. También puede deberse a: galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, tirosinemia, síndrome de Alport, Wilson, leucodistrofia metacromática, enfermedad de cadenas ligeras, amiloidosis, mieloma múltiple, entre otros<sup>10</sup>.

- **Secundaria a drogas y tóxicos:** múltiples tóxicos pueden generar disfunción proximal<sup>30</sup>.

- *Inhibidores anhidrasa carbónica* (AC): inhiben la AC tipo IV del túbulo proximal.
- *Ifosfamida:* análogo sintético de ciclofosfamida que actúa como agente alquilante. Genera síndrome de Fanconi en menos del 5% siendo más frecuente en niños. Causa nefrotoxicidad con disminución de clearance.
- *Oxaplatino y cisplatino:* inducen ATR proximal aislada y síndrome de Fanconi.
- *Antirretrovirales:* generan tubulopatía generalizada con hipofosfatemia, acidosis metabólica, fosfaturia, glucosuria y aminoaciduria generalizada.
- *Topiramato:* genera ATR proximal y ATR distal, por inhibición de AC tipo II.
- *Aminoglicosidos:* la gentamicina puede generar síndrome de Fanconi.
- *Metales pesados:* plomo, cadmio y mercurio se asocian a ATR proximal.

No son frecuentes la nefrocalcinosis ni la litiasis, ya que el pH urinario puede disminuir y no existe hipocitraturia, la solubilidad fosfato cálcico es normal y el citrato reduce el calcio libre que precipitaría con fosfatos y oxalatos. Existe aumento del calcio urinario, pero también de la reabsorción distal. Las formas asociadas a Fanconi pueden presentar raquitismo por pérdidas de fosfato y carencia de vit D, ya que el túbulo proximal es la principal fuente de calcitriol<sup>23</sup>.

### ATR tipo 3

Es una condición híbrida entre ATR tipo 1 y 2, poco frecuente, de herencia autosómica recesiva y se observa en pacientes de África del Norte y oriente medio. Se produce por una mutación en la anhidrasa carbónica tipo II, la cual está localizada en el túbulo proximal y distal y esta es la razón de que se produzca un defecto mixto. La clínica de ATR es la descrita para ambas condiciones y está asociada a osteopetrosis, calcificaciones cerebrales y retraso cognitivo. Se ha denominado como síndrome Guibaud-Vainsel o enfermedad del cerebro de mármol<sup>21</sup>.

### ATR tipo 4 o hiperkalémica

Es una alteración en la amoniagénesis distal por ausencia o resistencia a la aldosterona<sup>23</sup>.

### Patogenia

La aldosterona normalmente aumenta la reabsorción de sodio y la secreción distal de potasio e H<sup>+</sup>, mediante la estimulación de la bomba H<sup>+</sup>/ATPasa del túbulo colector y el aumento de la electronegatividad por la reabsorción de sodio vía canal ENaC. En casos de hipoaldosteronismo se produce hiperkalemia y acidosis metabólica porque está reducida la producción de amonio, la reabsorción de bicarbonato por la acidosis y la excreción de potasio. La hiperkalemia por si sola influye en la generación de la acidosis al alterar la producción y excreción de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, ocupando el sitio de unión de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> en el asa de Henle, con menor reciclaje medular y secreción distal de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> en los túbulos colectores. Al rectificar la hiperkalemia se corrigen estas alteraciones<sup>23</sup>.

### Clasificación

Las causas se dividen en primarias o secundarias a déficit de mineralocorticoides, resistencia a mineralocorticoides o por drogas, como se observa en la tabla 9<sup>29</sup>.

De las causas genéticas asociadas a la resistencia a corticoides encontramos dos tipos<sup>31</sup>:

- Pseudohipoaldosteronismo tipo 1: es la más frecuente. Existe la forma autosómica recesiva causada por la mutación homocigota en una de las tres subunidades de ENaC, lo que genera pérdida de función. Esta forma es sistémica y se expresa en múltiples órganos, a diferencia de la forma autosómica dominante que es una mutación heterocigota en el gen que codifica el receptor de mineralocorticoides y se expresa de forma predominantemente renal.
- Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (sd. Gordon): mutación autosómica dominante de los reguladores WNK que aumentan su función, con lo que aumenta la reabsorción de sodio y disminuye la excreción de potasio generando hipertensión arterial, hiperkalemia, ac metabólica e hiporeninemia.

### Manifestaciones clínicas de las ATR

Existen algunos síntomas que son generales para todas las formas de ATR y que se producen por la acidosis persistente y por la pérdida de sodio y bicarbonato<sup>10</sup>.

Por acidosis persistente: vómitos, inapetencia y alteración del crecimiento por menor secreción y expresión de hormona de crecimiento, IGF1 y receptores.

**Tabla 9**

Primaria	Secundaria	
Transitoria de la infancia	Causa	Tipos
	Deficiencia de mineralocorticoides	Adrenal: Addison, hiperplasia adrenal Renal: nefropatías con hipoaldosteronismo hiporeninémico
	Resistencia a mineralocorticoides	Genética: pseudohipoaldosteronismo tipo 1 y 2 Nefropatías intersticiales: uropatía obstructiva, enfermedad quística medular
	Inducida por drogas	IECA, diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina

Por pérdida de sodio y bicarbonato: polidipsia y poliuria.

Existen también **manifestaciones que son particulares de cada tipo de ATR:**

- **ATR tipo 1:** presentan acidosis metabólica severa, asociado a hipokalemia, hipercalciuria, hipocitraturia, nefrocalcinosis, alteración del crecimiento, raquitismo sin alteración de calcio o fosfato sérico y baja excreción de  $\text{NH}_4^{23}$ . En los casos específicos de ATR tipo 1 primario<sup>28</sup>:

- *Mutación H/ATPasa:* en esta mutación específica la presentación es en periodo de lactante y cursan con sordera, la forma B1 con inicio de hipoacusia precoz y severa y la forma A4 de inicio más tardío, pero antes de los 15 años. Tienen alteración del calcio y citrato urinario, desarrollan nefrocalcinosis de forma precoz y urolitiasis de forma más tardía.

- *Mutación AE1:* la forma recesiva se asocia a anemia hemolítica, con presentación de ATR en edades variables en la infancia y usualmente con alteraciones esqueléticas. La forma AD se puede presentar hasta la adultez, con nefrocalcinosis hasta en un 50%.

- **ATR tipo 2:** tienen menos anormalidades esqueléticas que la forma distal, usualmente no tienen nefrocalcinosis ni nefrolitiasis. Puede tener retardo del crecimiento, pero por la acidosis metabólica. Presentan hipokalemia por el hiperaldosteronismo secundario a la pérdida de volumen<sup>23</sup>. Según el tipo se pueden encontrar diferentes manifestaciones<sup>28</sup>.

- *Forma aislada:* la forma esporádica es transitoria y la forma genética autosómica recesiva, tiene presentación en infancia temprana, sin alt en calcio ni citrato, sin nefrocalcinosis y se asocia a alteraciones oculares (cataratas, glaucoma y queratopatía).

- *Forma secundaria:* presenta glucosuria, proteinuria tubular, aminoaciduria, fosfaturia, calciuria, citraturia y uricosuria. Usualmente los casos asociados a drogas son transitorios, salvo con ifosfamida.

- **ATR tipo 3:** Presentación en infancia con alteración del crecimiento, potasio bajo o normal,

la excreción de citrato y potasio es dependiente del grado de alteración distal. Se asocia a osteopetrosis, calcificaciones cerebrales después del 2º año de vida, RM moderado a severo.<sup>29</sup>

- **ATR tipo 4:** Presentan acidosis metabólica leve, asociado a hiperkalemia, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. En el caso del pseudohipoaldosteronismo, puede manifestarse sin hipertensión en el tipo 1 o con hipertensión arterial en el tipo 2.<sup>23</sup>

## Diagnóstico de ATR

Las ATR se sospechan por la presencia de acidosis metabólica con anion gap normal, aunque usualmente tiene compensación respiratoria y se detecta en casos de descompensación por otros procesos concomitantes. El grado de severidad de la acidosis puede ayudar con la sospecha clínica, teniendo una acidosis severa en casos de ATR tipo 1, moderada en casos de ATR tipo 2 y leve en casos de ATR tipo 4<sup>10</sup>. La acidosis metabólica con anion gap normal se puede ver también en otras condiciones y deben ser descartadas antes de proseguir con el diagnóstico, ya que pueden llevar a errores, tal es el caso de la deshidratación, si el sodio urinario es menor a 20 meq/l en orina aislada se altera el mecanismo de amoniagénesis y puede tenerse un falso positivo, por lo que frente a un episodio de acidosis metabólica se debe conseguir un buen estado de hidratación, antes de realizar el anion gap urinario. En el caso de pérdidas de bicarbonato gastrointestinal, tendremos acidosis metabólica con AG plasmático normal y podremos diferenciarla de la ATRd por el anion gap urinario negativo.

Para el diagnóstico diferencial entre ATR se utilizan diferentes pruebas funcionales, en términos generales se evalúa el pH urinario frente a la acidosis metabólica y frente a la normalidad.

1. **pH urinario:** es el primer examen que se puede solicitar frente a un paciente que consulta por acidosis metabólica con anion gap plasmático normal. Los resultados identifican<sup>28</sup>:

- *ATR tipo 1:* mantiene pH mayor a 5.6 frente a acidosis por la falla en acidificación distal.
- *ATR tipo 2 y 4:* disminuye el pH a menos de 5.6 en acidosis, ya que la acidificación distal está conservada.

**2. Fracción excretada de bicarbonato (FEH-CO<sub>3</sub>):** mide la cantidad de bicarbonato excretado frente a un bicarbonato plasmático de 22 meq/litro y sirve para diferenciar entre ATR proximal y distal. Se debe administrar bicarbonato de preferencia por vía oral para evitar la sobrecarga de sodio y poliuria asociada y alcanzar los 22 meq/litro. La FEHCO<sub>3</sub> se calcula con la fórmula <sup>10</sup>:

$$\frac{\text{Bicarbonato urinario} \times \text{Creatinina sérica}}{\text{Bicarbonato sérico} \times \text{Creatinina urinaria}} \times 100$$

El valor normal en niños sanos es menor a 5%. En ATR<sup>28</sup>:

- ATR tipo 1: sin cambios en pH urinario y FEHCO<sub>3</sub> se mantiene menor a 5%.
- ATR tipo 2: pH urinario aumenta a más de 7.5 y FEHCO<sub>3</sub> mayor a 15% cuando se supera el umbral de reabsorción de bicarbonato.
- ATR tipo 4: FEHCO<sub>3</sub> se mantiene entre 5-10%.

**3. Gradiente de pCO<sub>2</sub> urinario vs plasmático (pCO<sub>2u</sub>-pCO<sub>2p</sub>):** Es un examen que se realiza mediante la alcalinización de la orina. La orina alcalina favorece la excreción de protones, estos protones forman H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> que se convierte en agua y CO<sub>2</sub> en el túbulo distal y el CO<sub>2</sub> queda atrapado en la orina generando una diferencia entre la cantidad de CO<sub>2</sub> urinaria y sanguínea, siendo lo normal una diferencia mayor a 20 en niños sanos. La medición debe realizarse alcalinizando la orina hasta un rango de pH de 7.6 y

excreción de bicarbonato de 80 meq/litro, lo que asegura una adecuada generación de CO<sub>2</sub>. Para alcanzar estos niveles puede administrarse bicarbonato y/o acetazolamida en dosis de 15-20 mg/kg que es mejor tolerada <sup>29</sup>. Es el estudio más sensible para el diagnóstico diferencial, ya que permite el diagnóstico de ATR distal. Los resultados pueden ser <sup>21</sup>:

- ATR tipo 1: gradiente menor a 20 mmHg (cerca a 0 o negativo incluso).
- ATR tipo 2 y 4: gradiente mayor a 20 mmHg.

**4. Test de estimulación con furosemida:** aumenta la carga de sodio en la nefrona distal por el bloqueo de la bomba NKCC2, lo que aumenta la excreción de H<sup>+</sup> y potasio en la nefrona distal por la mayor reabsorción de sodio. Esto acidifica la orina en niños sanos, pero no lo logra en niños con ATR tipo 1. Este test también se puede hacer con florinef, para aumentar la reabsorción de Na y simular un test de acidificación urinaria <sup>28</sup>.

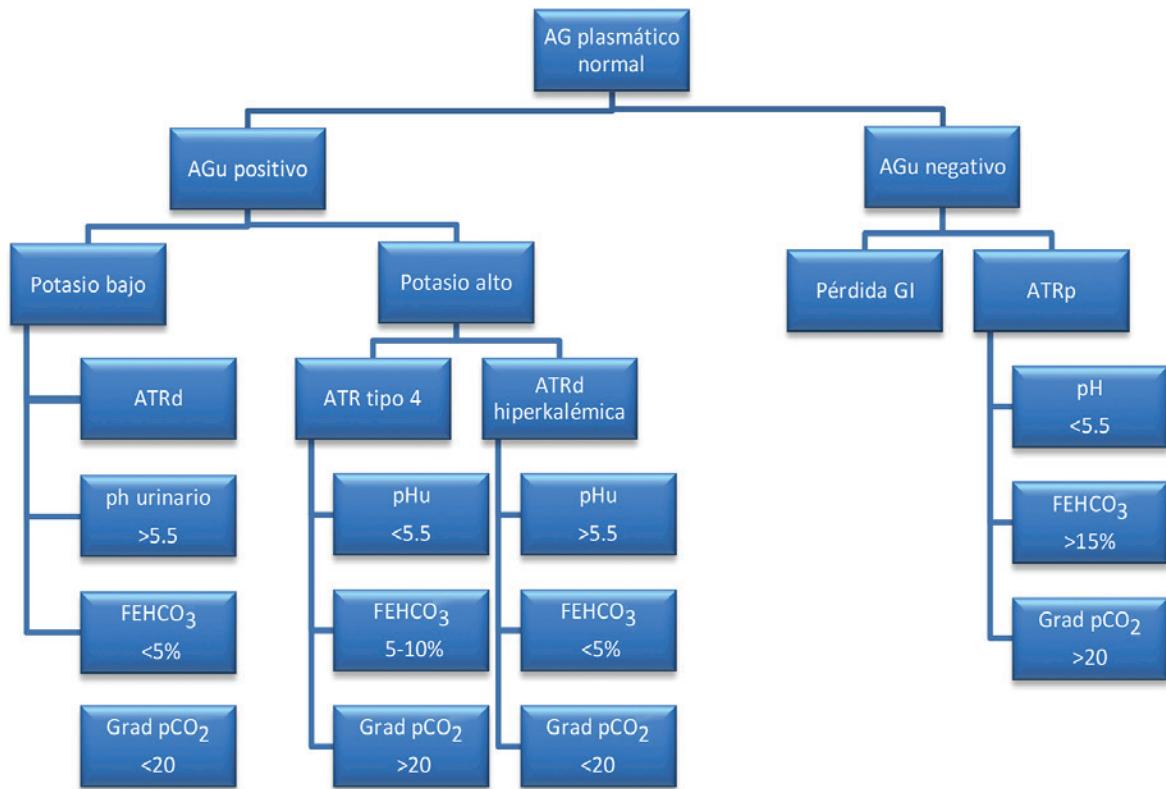
La medición de pH post acidificación con cloruro de amonio es el gold estándar para el diagnóstico de ATR tipo 1, pero actualmente está en desuso por su mala tolerancia y porque la mayoría de los pacientes presentan acidosis al momento del diagnóstico <sup>10,28</sup>.

En la Tabla 10 se muestra un resumen del laboratorio para el diagnóstico diferencial de las ATR y en el algoritmo 1, la secuencia para el diagnóstico.

**Tabla 10**

	ATR tipo 1	ATR tipo 2	ATR tipo 4
<b>Con acidosis metabólica</b>			
<b>Anion Gap plasmático</b>	Normal	Normal	Normal
<b>Anion gap urinario</b>	Positivo	Negativo	Positivo
<b>Potasio plasmático</b>	Bajo	Bajo	Alto
<b>pH urinario</b>	≥5.6	<5.6	<5.6
<b>Con bicarbonato &gt;22 meq/litro</b>			
<b>FEHCO<sub>3</sub></b>	<5%	>15%	5-10%
<b>Gradiente pCO<sub>2</sub> orina-sangre</b>	<20	>20	>20

### Algoritmo 1. Modificado de<sup>29</sup>



Se debe tener presente en los casos de ATR proximal el estudio de la función tubular para determinar si existe una condición esporádica o asociada a síndrome de Fanconi, para esto se debe solicitar:

Glucosuria aislada, proteinuria tubular, aminoaciduria de 24 horas, fosfaturia, calciuria, uricosuria

En los casos de ATR distal se debe realizar el estudio de nefrocalcínosis con ecografía renovesical, citraturia y calciuria de 24 horas y en los casos de ATR tipo 4, el estudio del eje renina, angiotensina, aldosterona<sup>23</sup>.

### Tratamiento

- ATR tipo 1:** la dosis de álcali habitualmente es entre 1-3 meq/Kg/día la cual corresponde a la generación de H<sup>+</sup> endógena. La corrección de la acidosis evita las complicaciones asociadas al crecimiento y la nefrocalcínosis. El citrato es útil ya que se convierte en bicarbonato en el hígado por ciclo de Krebs y permite el tratamiento de la hipocitraturia e hipercalciuria al mismo tiempo.

El ajuste del tratamiento debe realizarse hasta la normalización de la citraturia y calciuria, además del bicarbonato plasmático<sup>10</sup>.

- ATR tipo 2:** requieren altas dosis de álcali por la bicarbonaturia, usualmente 5-15 meq/Kg/día, se recomiendan dosis más altas en la noche y fraccionarlo en el día. Las tiazidas disminuirían el requerimiento de bicarbonato, al aumentar la reabsorción del túbulo proximal y el asa de Henle por la reducción del volumen extracelular, pero puede agravar la hipokalemia<sup>30</sup>.

- ATR tipo 4:** el tratamiento depende de la causa. En el caso de hipoaldosteronismos por alteración adrenal, debe administrarse fludrocortisona. También es efectivo este tratamiento en hipoaldosteronismos hiporeninémicos en combinación con furosemida, para reducir el aumento de volumen extracelular. Pueden requerir suplementos de álcali en bajas dosis<sup>29</sup>.

## ALCALOSIS METABÓLICA

La alcalosis metabólica corresponde a un estado ácido base con elevación del pH, elevación del bicarbonato y acidosis respiratoria compensatoria<sup>6</sup>. Tal como se indicó en capítulos anteriores, la elevación aislada de bicarbonato usualmente no permite hacer diagnóstico de alcalosis metabólica, salvo que este sea mayor a 40 meq/litro, ya que las compensaciones no producen bicarbonatos de valores tan altos<sup>32</sup>.

### Patogenia

Para que se produzca una alcalosis metabólica, necesitamos ciertos factores que la generen y otros que la mantengan.<sup>33</sup>

### Generación de alcalosis metabólica:

En términos generales, la alcalosis metabólica se produce cuando hay pérdida de H<sup>+</sup>, ingreso de bicarbonato o pérdida de volumen baja en bicarbonato y alta en cloro, con o sin H<sup>+</sup>.<sup>34</sup>

### Mantenimiento de alcalosis metabólica

Usualmente el organismo puede eliminar el exceso de bicarbonato, por lo que solo se puede generar alcalosis cuando existe una secreción alterada de bicarbonato, por una reducción en la función renal o por un aumento de la reabsorción tubular de bicarbonato<sup>32</sup>:

- *Depleción de volumen*: frente a pérdida de volumen sin bicarbonato, la reabsorción de sodio produce reabsorción de bicarbonato concomitante, además se libera angiotensina II que in-

duce reabsorción distal de sodio con gradiente que induce pérdida de H<sup>+</sup> y potasio.

- *Depleción de cloro*: el cloro es el factor determinante para la acción de la bomba NKCC2, si ésta falla, la llegada de sodio a la mácula densa determina la liberación de renina, angiotensina y aldosterona.
- *Hipokalemia*: fomenta la secreción distal de H<sup>+</sup> por las bombas H/K/ATPasa y H/ATPasa, además aumenta la excreción de amonio al ocupar el intercambiador que utiliza a nivel distal.

### Transportadores implicados

Los siguientes transportadores están implicados en la regulación de H<sup>+</sup>, sodio y bicarbonato (*Tabla 11*), por lo que la alteración en ellos puede generar alcalosis metabólica.

### Clasificación según patogenia

Existirían 3 procesos patológicos para la generación de alcalosis. En términos generales la alcalosis se produciría por aumento de ingesta de álcali asociado a un factor que mantenga el estímulo (depleción de volumen o cloro, falla renal o hipokalemia previa) o por la estimulación del transporte de iones del túbulito colector, que puede ser por mayor llegada de sodio o flujo distal (estimulación secundaria) o por estimulación directa de los transportadores localizados en esa zona (estimulación primaria), como se observa en la *Figura 10*.<sup>35</sup>

**Tabla 11**

Segmento	Transportador	Estímulo
Túbulo proximal	NHE3 y H/ATPasa apical	Aumenta actividad con hipovolemia e hipokalemia
Asa de Henle	NKCC2	Disminuye actividad: diuréticos de asa, Bartter, hipokalemia
Túbulo distal	NCC	Disminuye actividad: diuréticos tiazídicos, Gitelman e hipokalemia
Túbulo conector y colector	Cl/HCO <sub>3</sub> apical (pendrina)	Disminuye actividad: hipocloridria
	ENaC apical	Aumenta actividad: mayor flujo, aldosterona
	H/ATPasa y H/K/ATPasa	Aumenta actividad: volumen y aumento de sodio distal
	ROMK	Aumento actividad: gradiente generado por ENaC

## Clínica de alcalosis metabólica severa

La alcalosis metabólica en general es asintomática, pero en casos severos con pH mayor a 7.5, puede producir depresión ventilatoria, vasoconstricción, disminución de entrega de la oxígeno por la hemoglobina y arritmias.<sup>34</sup>

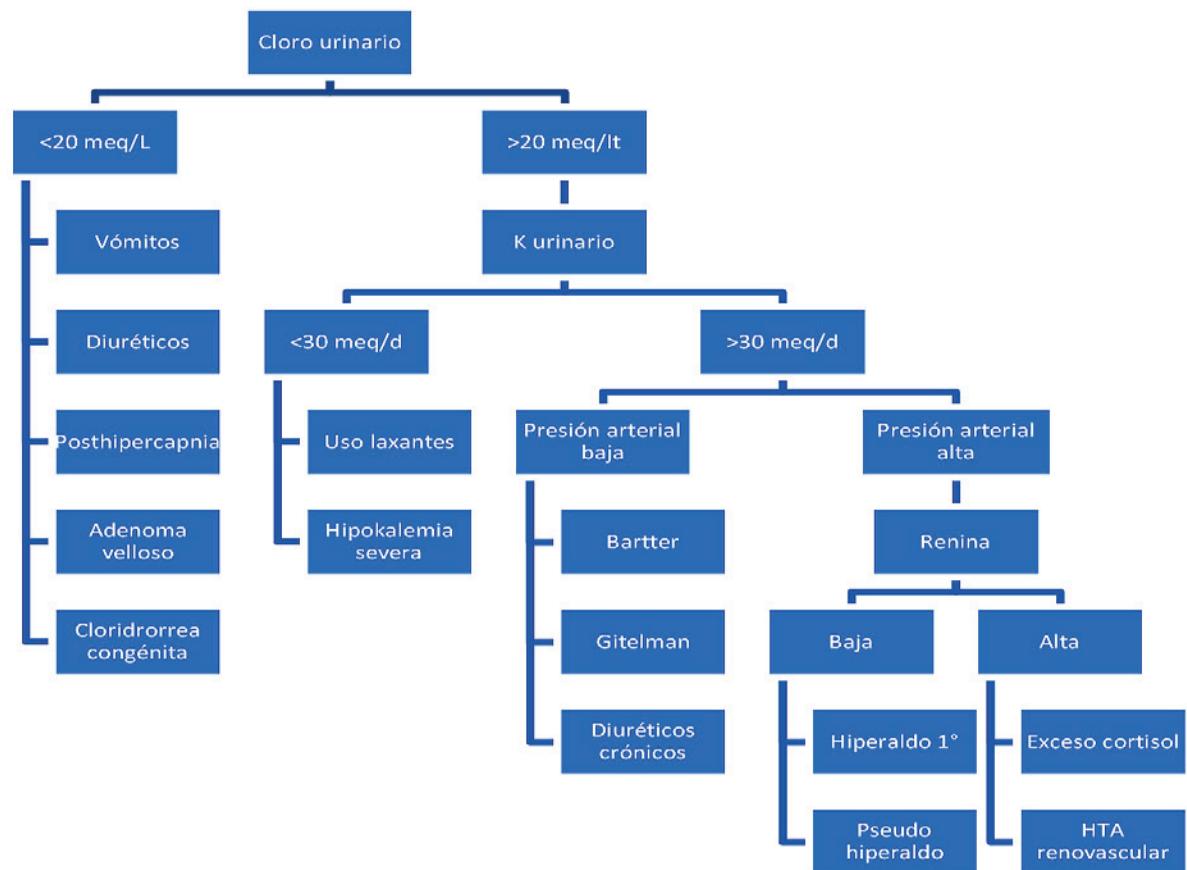
## Diagnóstico de alcalosis metabólica

Cuando la alcalosis metabólica no tiene una explicación clara por la clínica, se puede medir la concentración urinaria de cloro, ya que en la alcalosis metabólica, el estado urinario del cloro refleja mejor la volemia que el sodio, el cual puede variar

**Figura 10**



**Algoritmo 2.** Modificado de<sup>36</sup>



en esta condición. Un cloro urinario menor a 25 meq/lt refleja aquellos procesos de estimulación secundaria del túbulo colector por pérdidas no renales, estos serían los antiguamente llamados procesos “sal sensibles” o actualmente, respondedores a cloro. Aquellos cuadros con cloro urinario >25 meq/lt serían aquellos por ingesta de álcali, por estimulación secundaria del túbulo colector por pérdidas renales y por estimulación primaria<sup>32,35</sup>. El algoritmo 2 muestra el proceso diagnóstico de estas condiciones.

A continuación se describirán algunas de las entidades y el tratamiento de cada una. El síndrome de Bartter, Gitelman y Liddle, se expondrán al final.

## Procesos respondedores a cloro

### 1. Pérdida secreciones gástricas

Es la causa más frecuente de alcalosis junto con el uso de diuréticos. La pérdida de cloro a nivel gástrico junto a la pérdida de H<sup>+</sup> (ganancia de bicarbonato), genera una hipocloremia que no permite que el antitransportador de bicarbonato/cloro, pendrina, del túbulo colector secrete bicarbonato, por la ausencia del anión de intercambio. Al reestablecer el cloro, por la administración de cloruro de sodio, pendrina vuelve a secretar bicarbonato<sup>6,37</sup>.

### 2. Clororrhea congénita intestinal

Es un defecto en la reabsorción de cloro y secreción de bicarbonato, que provoca una pérdida fecal con diarrea acuosa alta en cloro por la mutación en el transportador intestinal aniónico Cl/HCO<sub>3</sub> del intestino ileal y colon o de su regulador. Genera depleción de cloro, alcalosis metabólica e hipokalemia<sup>35</sup>.

### Manejo de los procesos respondedores a cloro

En los casos descritos de pérdidas no renales de cloro, la administración cloruro de sodio en soluciones de tonicidad media o isotónicas, revierten el proceso porque se restaura la volemia, se suprime el estímulo de retención de sodio y aumenta la carga de cloro distal en la nefrona, lo que aumenta la secreción de bicarbonato. Se debe medir el pH urinario como seguimiento, ya que previo al tratamiento es ácido y posteriormente puede llegar hasta pH de 8. El cloro urinario se mantiene sin aumento, hasta que se corrija todo el déficit<sup>34</sup>.

## Procesos no respondedores a cloro

### 1. Diuréticos de asa y tiazidas

Corresponden a la segunda causa más frecuente de alcalosis metabólica. Producen esta condición por deshidratación y pérdida urinaria de H<sup>+</sup> por la secreción de aldosterona, el aumento de flujo distal y la hipokalemia asociada<sup>2</sup>. En los estados edematosos que presentan alcalosis por terapia diurética, la reducción del volumen circulante efectivo provoca aumento de reabsorción de sodio e incapacidad de excretar bicarbonato, pero la administración de volumen aumenta el edema y el tratamiento requiere la suspensión de los diuréticos con administración de acetazolamida. Este diurético es inhibidor de anhidrasa carbónica y aumenta la excreción renal de NaHCO<sub>3</sub>, también genera excreción de potasio, por lo que se debe corregir<sup>32</sup>.

### 2. Hipokalemia:

Las pérdidas que inducen alcalosis, generan en ocasiones pérdida de potasio, además la hipokalemia por se induce desplazamiento de H<sup>+</sup> intracelular por la salida de potasio y provoca mayor excreción de ácido y reabsorción de HCO<sub>3</sub> por la acidosis intracelular asociada<sup>2</sup>. El manejo de esta condición se debe realizar con cloruro de potasio, para la reposición de potasio y la pérdida de cloro usualmente asociada<sup>34</sup>.

### 3. Síndrome de exceso de mineralocorticoides

También se produce un aumento de la llegada de sodio distal, pero por un mecanismo diferente al de hipocloridria o hipokalemia. Frente a un aumento de mineralocorticoides, el efecto que genera es diferente si el paciente tiene una dieta baja en sal (no hay efecto en balance de sodio, potasio, amonio ni bicarbonato), frente a una dieta alta en sal (retención de sodio y bicarbonato, pérdida de potasio y amonio). Esto indica que un aumento en la entrega de sodio distal es necesario para la producción de alcalosis metabólica. Lo mismo pasa con el potasio, una hipokalemia previa a un aumento de aldosterona, genera una alcalosis más acentuada<sup>32</sup>.

### 4. Hiperaldosteronismo remediable con corticoides

Condición hereditaria que causa activación de ENaC por un aumento de aldosterona regulada de forma patológica por la ACTH, causando alcalosis

metabólica e hiperaldosteronismo que resuelve con terapia corticoidal para inhibir el eje de ACTH<sup>38</sup>.

## 5. Deficiencia de 11b-hidroxiesteroidoide deshidrogenasa

Corresponden a mutaciones inactivantes de herencia autosómica recesiva de la enzima que degrada el cortisol a cortisona para evitar la unión del cortisol al receptor de mineralocorticoides en el túbulo colector. La estimulación continua del túbulo por el cortisol produce poliuria, polidipsia, retraso del crecimiento desde periodo intrauterino, hipertensión, hipokalemia, alcalosis metabólica, hiporeninemia e hipoaldosteronismo<sup>39-40</sup>.

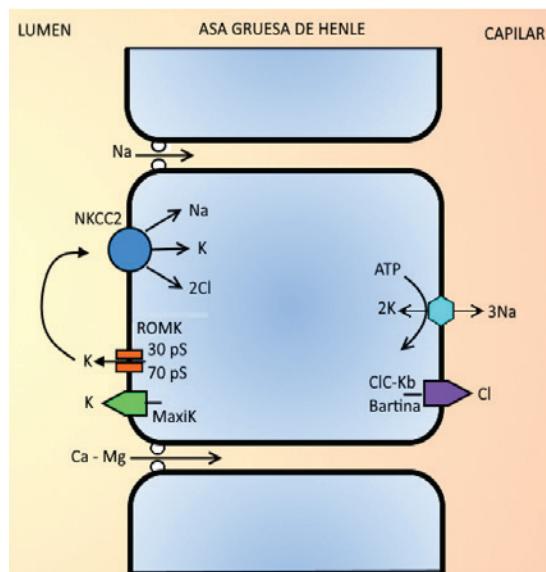
## 6. Síndrome de Bartter

Entidad heterogénea causada por mutaciones de varios genes que codifican para transportadores de sodio de la nefrona distal. La herencia es autosómica recesiva con inactivación o disminución de la función de los transportadores NKCC, ROMK o del canal basolateral de cloro ClC-Kb, siendo la mayoría de las mutaciones esporádicas, pero también de herencia recesiva familiar<sup>41</sup>. La consecuencia es una pérdida de sodio, volumen, activación del sistema renina, angiotensina, aldosterona, alcalosis metabólica crónica por pérdida de ácidos no volátiles e incapacidad para excretar bicarbonato por hipovolemia, hipokalemia e hipocloremia<sup>42</sup>. La prevalencia de esta condición es de 1 en 1.000.000 de habitantes<sup>43</sup>.

### Fisiopatología

El funcionamiento normal del asa de Henle involucra el uso de la bomba Na/K/ATPasa que genera el gradiente para que la bomba NKCC2 ingrese de forma electroneutral los iones sodio, potasio y cloro. El potasio se recicla vía ROMK, lo que genera un gradiente positivo eléctrico para que por vía paracelular ingrese sodio, calcio y magnesio y se vuelva a utilizar el potasio en la bomba NKCC2. Existen además, canales de cloro basolaterales que ayudan a la reabsorción de cloro, siendo el más importante el ClC-Kb, pero también existe el canal ClC-Ka; ambos requieren la proteína bartina para su correcto funcionamiento<sup>43,12</sup>. La Figura 11 muestra una célula del asa de Henle gruesa.

**Figura 11. Modificado de**<sup>12</sup>



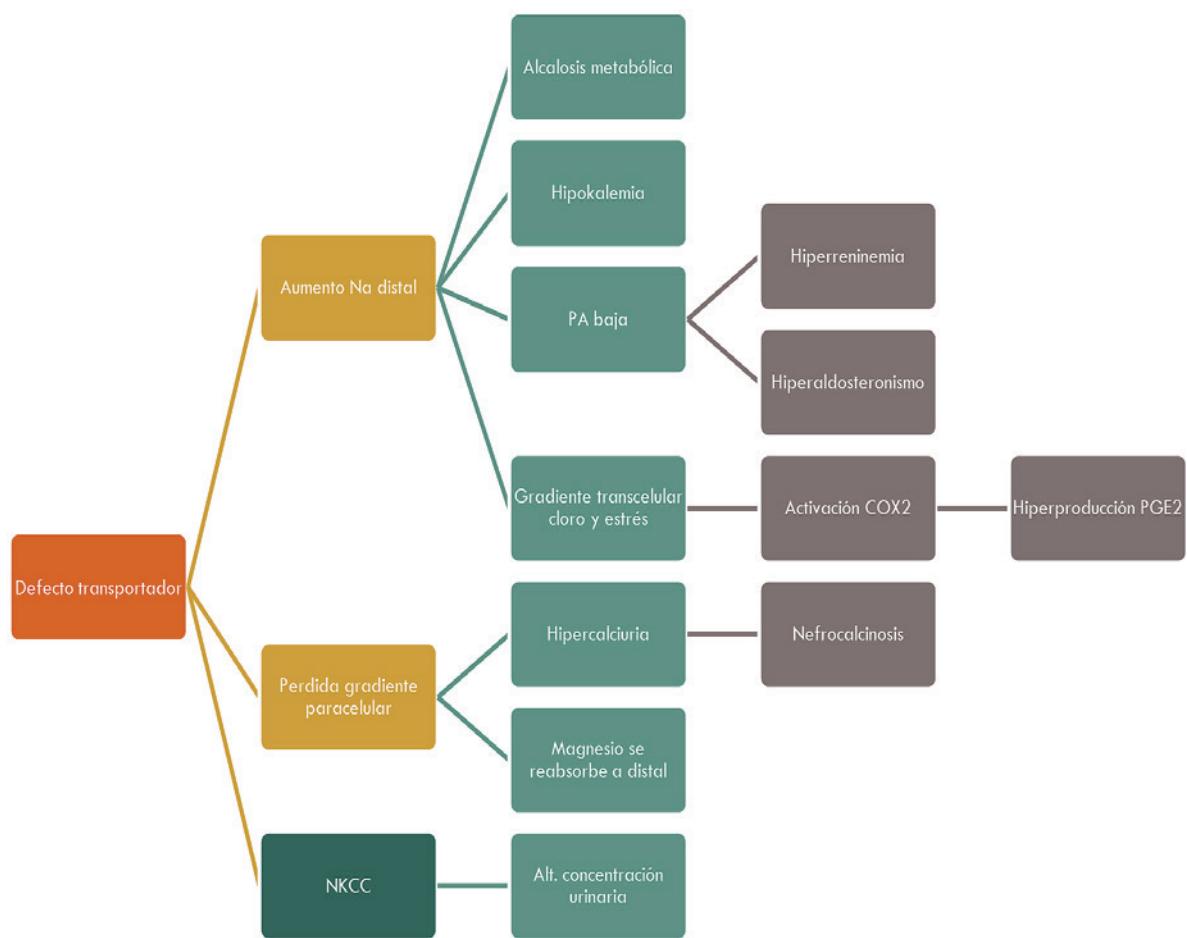
En el síndrome de Bartter, el defecto de los transportadores se traduce en natriuresis y pérdida de volumen. El aumento de sodio distal genera alcalosis metabólica e hipokalemia por el estímulo que produce el gradiente de sodio<sup>41</sup>. Además, la natriuresis genera un gradiente transcelular de cloro y estrés tubular por flujo, lo que produce una sobreproducción de prostaglandina E vasodilatadora (generada de forma desproporcionada por la ciclooxygenasa 2 en la mácula densa) y pérdida urinaria de ella; a largo plazo la hipersecreción de esta prostaglandina sería un factor agravante ya que contribuye a los trastornos electrolíticos<sup>44</sup>. Por último la capacidad de concentración urinaria está un poco alterada por la mala función de la bomba NKCC2. Dentro de las manifestaciones secundarias, la presión arterial en general es normal/baja, a pesar de la hiperreninemia y el hiperaldosteronismo con hiperplasia del aparato yuxtaglomerular<sup>43</sup>. Existe hipercalciuria por pérdida del gradiente eléctrico normal del asa de Henle y por lo tanto, del transporte paracelular<sup>45</sup>. Usualmente asociado a nefrocalcínosis. La pérdida de magnesio es pequeña, probablemente debido a que se mitiga por la pérdida alta de sodio y el hiperaldosteronismo que estimulan la reabsorción de magnesio en el túbulo distal. La VFG está conservada, excepto en la mutación del gen de la Bartina (tipo 4) o en casos con nefrocalcínosis<sup>46</sup>.

Por lo tanto, el resumen de la clínica en estos pacientes es una alcalosis metabólica con hipokalemia, poliuria, polidipsia, alteración del crecimiento, hipercaliuria y pérdida de magnesio leve, como se muestra en el *Gráfico 4*.

### Variantes genéticas

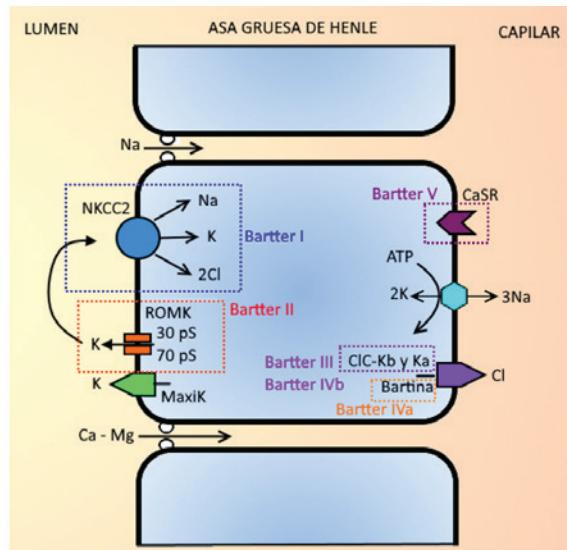
Existen 6 variantes genéticas, las cuales se nombraron por el orden de descubrimiento y no por su fisiopatología y que se exponen en la *Tabla 12* y en la *Figura 12*, junto con los transportadores implicados<sup>41,44</sup>.

**Figura 11.** Modificado de<sup>12</sup>



**Figura 11.** Modificado de<sup>12</sup>

Tipo de síndrome de Bartter	Transportador implicado
Tipo I	NKCC2
Tipo II	ROMK
Tipo III	CLC-Kb
Tipo IVa	Bartina
Tipo IVb	CLC-Ka y CLC-Kb
Tipo V	CaSR

**Figura 12. Modificado de <sup>12</sup>**

### Formas de presentación clínica

Las formas descritas para estas variantes son:

- a) **Variantes antenatales o síndrome hiperprostaglandina E:** presentan una herencia autosómica recesiva y se dividen en diferentes tipos:
- **Bartter neonatal tipo I:** causado por mutaciones homocigotas de ambos alelos del gen SLC12A1, que codifica para el NKCC2 <sup>42</sup>.
  - **Bartter neonatal tipo II:** causado por mutaciones en el gen KCNJ1 exón 5, que codifica para el canal ROMK <sup>41,40</sup>.
  - **Bartter neonatal tipo IVa:** causado por mutaciones en el gen BSND que codifica para la proteína bartina, expresada en el asa ascendente de Henle y oído medio. Esta mutación afecta de forma indirecta a ambos transportadores de cloro (tipo a y b), ya que la bartina regula sus funciones y por eso, esta mutación expresa alteraciones auditivas <sup>46</sup>.
  - **Bartter neonatal tipo IVb:** mutaciones en gen CLCNKA y CLCNKB que codifican para los canales ClC-Ka y ClC-Kb respectivamente, estas mutaciones generan un tipo similar al IV. Algunos lo describían como tipo V, pero existe otro tipo V actualmente <sup>47</sup>.

#### Clínica de las variantes antenatales:

En general estas condiciones presentan polihidroamnios, prematuridad, poliuria masiva y deshidratación al nacer, sobre todo en los tipos I y II. Además de alcalosis metabólica e hipercalciuria con nefrocalcinosis. En el tipo II usualmente se observa hiperkalemia inicial y posteriormente hipokalemia. Los tipos IV y IVb tienen como característica, hipoacusia <sup>43</sup>.

dratación al nacer, sobre todo en los tipos I y II. Además de alcalosis metabólica e hipercalciuria con nefrocalcinosis. En el tipo II usualmente se observa hiperkalemia inicial y posteriormente hipokalemia. Los tipos IV y IVb tienen como característica, hipoacusia <sup>43</sup>.

b) **Sd. Bartter clásico (tipo III):** en esta condición se producen mutaciones en el canal ClC-Kb. La clínica es menos severa que en los Bartter descritos anteriormente, porque el canal ClC-Ka compensa de alguna forma la pérdida de la función del ClC-kb. El debut de estos pacientes es en los primeros dos años de vida con poliuria, polidipsia, vómitos, constipación, avidez por la sal, deshidratación y falla de ascenso ponderal. Además presentan alcalosis metabólica, hipokalemia sintomática, con fatiga y debilidad muscular e hipercalciuria. A largo plazo, pueden iniciar proteinuria y alteración de la función renal, en general sobre los 14 años, secundario a nefrocalcinosis o al uso de AINES <sup>40</sup>.

c) **Sd. Bartter tipo V: hipocalcemia (o hipoparatiroidismo) autosómica dominante:** se genera por una mutación activante del canal CaSR, lo que provoca un nuevo set point en el umbral normal de calcio de las células paratiroideas, esto produce hipocalcemia, pero también se expresan estos canales en la membrana basolateral del asa de Henle y su activación reduce la acción de ROMK y de NKCC2. En general presentan un Bartter leve, pero con hipocalcemia e hipomagnesemia y de inicio más tardío <sup>43</sup>.

Se han descrito además 3 síndromes Bartter-like:

- a) **Síndrome EAST:** desorden hereditario con epilepsia, ataxia, hipoacusia sensorineural y tubulopatía tipo Bartter por una mutación homocigota del gen KCNJ10 que codifica para el canal de potasio basolateral del túbulito distal y cerebro <sup>42</sup>.
- b) **Síndrome Bartter antenatal transitorio:** mutación en el gen MAGED2 que altera NKCC2 y NCC. Genera un Bartter severo tipo I, pero que evoluciona hacia la cura meses después <sup>47</sup>.
- c) **Asociado a aminoglicósidos:** estos antibióticos son policationes que pueden actuar como calcimiméticos y activar CaSR, generando un Bartter V similar que se recupera 2-6 semanas después <sup>43</sup>.

También existe una segunda forma de clasificación según su fisiopatología y respuesta a diuréticos (*Tabla 13*), la cual las agrupa en alteraciones del asa de Henle (más severas), túbulo distal y mixtas. Esta clasificación homologa la clínica al efecto que tienen los diuréticos en los diferentes canales involucrados y por lo tanto, a la falta de acción del diurético en la patología en la cual el canal está alterado<sup>44-45</sup>.

## Diagnóstico

La sospecha diagnóstica con la clínica descrita y se pueden realizar estudios genéticos de los genes implicados para confirmar la entidad, ya que puede ser difícil el diagnóstico diferencial con el síndrome de Gitelman (ver a continuación). En los casos prenatales se puede realizar la medición de cloro urinario en líquido amniótico para hacer diagnóstico diferencial con otras entidades que ocasionan polihidroamnios. Un valor sobre los 109 meq/lt a las 25 semanas y 107 meq/L a las 37 semanas es concordante con Sd Bartter o clorurorea congénita<sup>43</sup>.

## Tratamiento del síndrome de Bartter

- Prenatal:** debe tratarse desde la semana 31 con AINES para inhibir la tasa de producción de líquido amniótico. Se debe evitar el tratamiento

antes de las 32 semanas para no generar el cierre prematuro del ductus<sup>43</sup>.

**Postnatal:** este tratamiento está destinado a evitar el aumento del eje renina angiotensina aldosterona, prostaglandinas y a corregir el déficit de volumen y electrolitos, para esto se recomienda una ingesta de sodio y agua según lo deseado, asociado a fármacos

- Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas: se puede utilizar indometacina en dosis de 2-5 mg/Kg/día. En el Bartter tipo 2 la dosis requerida es más baja, usualmente de 1 mg/Kg/día. Deben evaluarse reacciones adversas gastrointestinales y de todas formas existe riesgo de progresión a enfermedad renal crónica<sup>47</sup>.
- Fármacos que bloquean el intercambio de sodio y potasio distal: espironolactona, eplerenona o amiloride en altas dosis para aumentar el potasio, el magnesio (parcialmente) y revertir la alcalosis metabólica<sup>43</sup>. Pueden utilizarse también IECA o ARA II en dosis bajas iniciales (por riesgo de hipotensión), ya que disminuyen el hiperaldosteronismo y por lo tanto mejoran parcialmente hipokalemia e hipomagnesemia, además de suplementos de cloruro de potasio<sup>42</sup>.

**Tabla 13.** Modificado de<sup>45</sup>

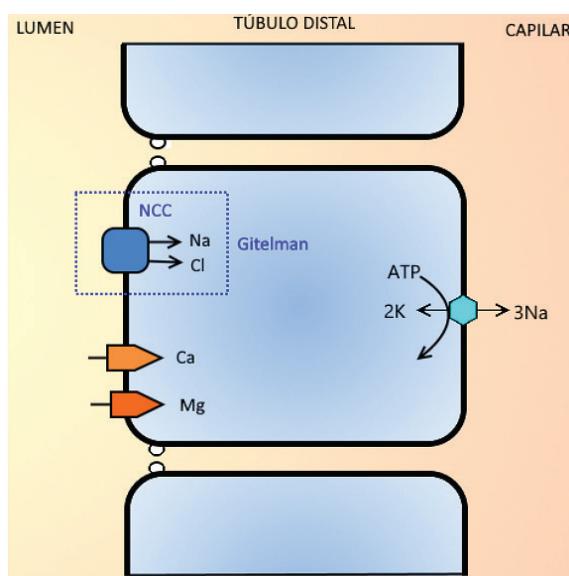
Clasificación fisi-farmacológica	Clasificación habitual	Tipo farmacológico
<b>Desórdenes del asa de Henle</b>		
Tipo L1 (NKCC2)	Bartter tipo I	Furosemida
Tipo L2 (ROMK)	Bartter tipo II	Furosemida
<b>Desórdenes del túbulo contorneado distal</b>		
Tipo CD1 (NCCT)	Sd. Gitelman	Tiazidas
Tipo CD2 (CLC-Kb)	Bartter tipo III	Tiazidas
Tipo CD3 (Kir 4.1)	EAST/SeSAME	Tiazidas
Tipo CD4 (CaSR)	Bartter tipo V	Tiazidas
<b>Desórdenes combinados</b>		
Tipo L-CD1 (CLC-Ka y Kb)	Bartter tipo IVa	Furosemida + tiazidas
Tipo L-CD2 (Bartina)	Bartter tipo IVb	Furosemida + tiazidas
Tipo L-CD3 (MAGE-D2)	Bartter transitorio	Furosemida + tiazidas

- Tiazidas para reducir hipercalciuria y nefrocalcinos, precaución con hipokalemia<sup>42</sup>.
- Trasplante renal: corrige alteración. Se realiza en casos de enfermedad renal crónica por nefrocalcinos y se ha realizado en Bartter severo neonatal con nefrectomía bilateral<sup>43</sup>.

## 7. Síndrome Gitelman

Es causado por mutaciones inactivantes bialélicas (>350 mutaciones) en el gen SLC12A3 que codifica para el cotransportador de sodio y cloro (NCC) en el túbulos distal, esto genera un transporte inadecuado intracelular<sup>43</sup> y aumento del sodio distal con hiperaldosteronismo secundario (*Figura 13*). Es un defecto autosómico recesivo, considerado la tubulopatía hereditaria más frecuente, con una prevalencia de 1-10 por 40.000 personas<sup>41-48</sup>.

**Figura 13**



## Patogenia y clínica

Las alteraciones encontradas son similares a lo que causa la administración de tiazidas. Presentan alcalosis metabólica como los Bartter, pero las manifestaciones más significativas son por hipokalemia e hipomagnesemia, teniendo una clínica más leve aquellos pacientes heterocigotos. Hasta un 10% debutó con tetania, muchos presentan calambres y el 50 a 80% presenta nicturia y poliuria por hipokalemia crónica, pero no por alteración del mecanismo de concentración urinaria<sup>43</sup>. La hipocalciuria

se produce por una hiperpolarización de la célula tubular, causada por la falta de ingreso de cloruro de sodio, pero con persistencia de salida de cloro, lo que promueve la entrada de calcio por los canales voltaje dependiente. La falta de sodio intracelular promueve el intercambio con calcio por la membrana basolateral<sup>35</sup>. La hipomagnesemia severa se produce principalmente por la hipokalemia que inhibe la reabsorción de magnesio en túbulos colectores<sup>41</sup>. La hipomagnesemia crónica aumenta la solubilidad de los cristales de pirofosfato de calcio lo que puede producir condrocalcinos en articulaciones y escleras en adultos. Estos pacientes tienen pérdida de sodio, lo que genera hipovolemia y presión baja, pero es menor que en el síndrome de Bartter, por lo que no se estimula la liberación de prostaglandina E2 y casi el 50% puede presentar hipertensión a largo plazo, se cree debido a la exposición prolongada a niveles altos de renina y aldosterona<sup>43</sup>.

En resumen la clínica de estos pacientes involucra hipotensión, aumento de actividad de renina y aldosterona, pérdida de potasio y magnesio urinario con hipokalemia, hipomagnesemia e hipocalciuria<sup>41</sup>.

## Diagnóstico

Frente a una clínica de hipokalemia e hipomagnesemia con alcalosis metabólica, se debe sospechar esta entidad. El diagnóstico diferencial con el síndrome de Bartter puede ser difícil, ya que en ocasiones algunos fenotipos pueden ser híbridos, sobre todo en relación al Bartter con mutaciones CLC-Kb. La respuesta a diuréticos no está recomendada como test diagnóstico por los efectos adversos que pueden presentar (hidroelectrolíticos), se pueden utilizar por lo tanto la medición de calciuria, que se encuentra disminuida en el Gitelman y los test genéticos con búsqueda de al menos mutaciones en los genes SLC12A3, CLCNKB y HNF1B<sup>43</sup>.

## Tratamiento

En esta condición se recomienda, al igual que en el síndrome de Bartter, una ingesta de sodio y agua según lo deseado. Se requieren suplementos de cloruro de potasio y magnesio en altas dosis por las pérdidas urinarias. Se pueden utilizar como coadyuvantes los diuréticos ahorreadores de potasio como amiloride o espironolactona en dosis bajas

para evitar hipotensión. Los IECA se utilizan menos frecuentemente. Se deben además, evitar drogas que alarguen el QT y que causen hipomagnesemia, tales como el omeprazol, gentamicina, antivirales y acetazolamida<sup>48</sup>.

### Síndrome Liddle

Este es un defecto de herencia autosómica dominante, causado por la mutación de la subunidad beta o gamma del gen SNCC1B o SNCC1G localizado en el cromosoma 16p12<sup>40</sup>, estos genes codifican para el canal epitelial ENaC. Cuando presentan mutaciones, generan una alteración en el terminal C del canal con lo que se bloquea su unión con la proteína reguladora Nedd4 y por lo tanto su degradación normal, esto estimula la reabsorción de sodio independiente de la aldosterona<sup>41</sup>.

### Clínica

Las alteraciones encontradas son similares a lo que causa el exceso de mineralocorticoides (una reabsorción inapropiada de cloruro de sodio). Se produce por lo tanto hipertensión severa con hipoaldosteronismo e hiporeninemia por inhibición del eje renina, angiotensina, aldosterona, hipokalemia con alcalosis metabólica, sin pérdida de cloro urinario; falta de respuesta a espironolactona, con respuesta a triamteren y restricción de sal<sup>40-41</sup>.

### Diagnóstico

Se debe considerar en caso de hipertensión con hipokalemia y baja concentración plasmática de aldosterona y renina. Se pueden utilizar test genéticos para buscar mutaciones en SCNN1B y SCNN1G<sup>49</sup>.

### Tratamiento

En estos pacientes se debe realizar una restricción dietética de sodio y uso de diuréticos ahorradores de potasio, como triamteren y amiloride, ya que la espironolactona es inefectiva por el mecanismo patogénico de la enfermedad<sup>40,49</sup>.

### TRABAJOS CITADOS

1. Hamm L, Nakhoul N, Hering-Smith K. Acid-Base Homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10(12):2232-42.
2. Prieto J, Franco S, Mayor E, Palomino J, Prieto J. Alteraciones del equilibrio ácido-base. Dial Traspl. 2012; 33: 25-34.
3. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 325-371.
4. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 299-324.
5. Berend K, de Vries A, Gans R. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. N Engl J Med. 2014; 371:1434-45.
6. Hsu B, Lakhani S, Wilhelm M. Acid Base Disorders. Pediatr Rev. 2016; 37(9): 361-9.
7. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 535-550.
8. Mayorga G. Alteraciones del equilibrio ácido-base I. Acidosis. Guías de práctica clínica en Pediatría Hospital San Borja Arriarán. Octava Edn, Iko, Santiago, pp 213-216.
9. Roy A, Al-bataineh M, Pastor-soler N. Collecting duct intercalated cell function and regulation. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10(2): 305-24.
10. Muñoz-Arizpe R, Escobar L, Medeiros M. Renal tubular acidosis in children: state of the art, diagnosis and treatment. Bol Med Hosp Infant Mex. 2013; 70(3): 178-193.
11. Curthoys N, Moe O. Proximal tubule function and response to acidosis. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(9): 1627-38.
12. Mount D. Thick ascending limb of the loop of Henle. Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9(11): 1974-86.
13. Weiner D, Mitch W, Sands J. Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. Clin J Am Soc Nephrol. 2015; 10(8):1444-58.
14. Seifter J. Integration of acid-base and electrolyte disorders. N Engl Med. 2014; 371(19):1821-31.
15. Sterns R. Strong ions and the analysis of acid-base disturbances (Stewart approach). In: UpToDate, Emmett, M (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018 .
16. Carmody J. Urine electrolytes. Pediatr Rev. 2011; 32(2): 65-8.
17. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio acido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 325-371.

- tos y del equilibrio ácido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 405-414.
18. Kamel K, Halperin M. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 2015; 372(6): 546-54.
  19. Rastegar A. Use of the AG/HCO<sub>3</sub> ratio in the diagnosis of mixed acid-base disorders. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(9):2429-31.
  20. Halperin M, Kamel K. Some observations on the clinical approach to metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(6): 894-7.
  21. Gil-Peña H, Mejía N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr.* 2014; 164(4): 691-698.
  22. Burton Rose D (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. 5º Ed. 5º edición.
  23. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 578-646.
  24. Kraut J, Madias N. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(10):589-601.
  25. Kraut J, Madias N. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(5): 274-85.
  26. Kraut J, Madias N. Lactic Acidosis. *N Engl J Med.* 2014; 371(24): 2309-19.
  27. Palmer B, Clegg D. Electrolyte and Acid-Base disturbance in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2015; 373:548-59.
  28. Santos F, Ordóñez F, Claramunt-Taberner D, Gil-Peña H. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol.* 2015;30(12):2099-107.
  29. Soriano R. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(8): 2160-70.
  30. Haque S, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(12): 4273-87.
  31. Karet F. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20:251-254.
  32. Burton R, Post T (2002) Trastorno de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Quinta edn. Marbán Libros, Madrid, pp 551-577.
  33. Emmett M, Szerlip M. Clinical manifestations and evaluation of metabolic alkalosis. In: *UpToDate*, Sterns, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018.
  34. Mayorga G. Alteraciones del equilibrio ácido-base II. Alcalosis. Guías de práctica clínica en Pediatría Hospital San Borja Arriarán. Octava Edn, Iko, Santiago, pp 234-236.
  35. Gennari F. Pathophysiology of metabolic alkalosis: a new classification based on the centrality of stimulated collecting duct ion transport. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58(4): 626-36.
  36. Brenner & Rector's. *The Kidney.* 10th Ed. Elsevier 2016, pp 552.
  37. Luke R, Galla J. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23(2): 204-7.
  38. Magill S. Pathophysiology, diagnosis and treatment of mineralocorticoid disorders. *Compr Physiol.* 2014; 4(3): 1083-119.
  39. Alvarez M. Hiperaldosteronismo primario y secundario. Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides. Pseudohiperaldosteronismo. Otros trastornos por exceso de mineralocorticoides. *Medicine.* 2008; 10(15): 976-85.
  40. Rodriguez Soriano J. Tubulopatías renales hereditarias: de la clínica a la biología molecular. *Nefrología.* 2003; 23(1): 71-83.
  41. Scheinman S, Guay-Woodford L, Thakker R, Warnock D. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med.* 1999; 340(15): 1177-87.
  42. Ariceta G, Aguirre M. Tubulopatías en la infancia que progresan hacia la enfermedad renal crónica. *Nefroplus.* 2011; 4: 11-8.
  43. Emmet M, Ellison D. Bartter and Gitelman syndromes. In: *UpToDate*, Sterns, R (Ed). UpToDate, Waltham, MA, 2018.
  44. Seyberth H. An improved terminology and classification of Bartter-like syndromes. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008; 4(10): 561-7.
  45. Seyberth H, Weber S, Kömhoff M. Bartter's and Gitelman's syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29:179-186.
  46. Chadha V, Alon U. Hereditary renal tubular disorders. *Seminars in Nephrology.* 2009; 29(4):299-411.
  47. Kleta R, Bockenhauer D. Salt-Losing Tubulopathies in Children: What's new, What's Controversial. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29(3):727-739.
  48. Blanchard A, Bockenhauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney Int* 2017; 91(1): 24-33.
  49. Young W. Genetic disorders of the collecting tubule sodium channel: Liddle's syndrome and pseudohypoaldosteronism type 1. In: *UpToDate*, Sterns, R (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2018.

## ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

# REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

*Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* es la publicación oficial de la **Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica (ALANEPE)**.

Acepta para su publicación Artículos Originales en español, portugués e inglés. Artículos de Investigación Clínica o Experimental, Medicina Social, Salud Pública y Bioética relacionados con la Nefrología Pediátrica.

ALANEPE se reserva todos los derechos sobre los manuscritos presentados.

Las decisiones editoriales finales son tomadas por el Comité Editorial, y la responsabilidad final corresponde al Director Editor de la Revista. Se reservan el derecho de rechazar artículos por razones éticas técnicas o científicas, así como sugerir modificaciones.

El manuscrito debe ser presentado por medios electrónicos, a doble espacio, Fuente 12, MS Word o equivalente

Cada presentación debe ser enviada con un **consentimiento de autoría y divulgación de potencial conflicto de interés**, forma que se puede encontrar en la página de ALANEPE y el consentimiento del Comité de Ética correspondiente y debe ser enviado por correo electrónico a: raexeni@gmail.com

## LA PUBLICACIÓN MÚLTIPLE

El Comité Internacional de Revistas Médicas (Grupo de Vancouver) aprobó una declaración de la publicación múltiple en mayo de 1983, como una guía para los autores y editores.

**Publicaciones Múltiples** son aquellas que se centran en la misma información, el contenido y el análisis, aunque su edición y presentación pueden ser diferentes. Las publicaciones múltiples pueden ser paralelas o repetidas; **publicación paralela** es que se produjo para los lectores cuya lengua princi-

pal es diferente de la publicación primaria, y por lo tanto no tendrían acceso a la publicación primaria; esto también se llama la **publicación bilingüe**.

Esta clasificación incluye publicaciones secundarias dirigidas a médicos que no utilizan habitualmente métodos de indexación en su metodología actualización periódica. **Repetido o publicación duplicada** se refiere a la publicación múltiple para los lectores que son compartidos por fuentes primarias y secundarias y, posiblemente, utilizan métodos de indexación similares.

La política Editorial respecto a publicaciones múltiples es la siguiente:

Publicación en paralelo se acepta si:

a) Los editores de ambas revistas se les informa, y el editor de la segunda revista tiene una reproducción de la primera versión;

b) La prioridad de la primera publicación se respeta en un intervalo de al menos 2 semanas;

c) El contenido de la segunda versión está escrita para un grupo diferente de lectores; en otras palabras, se trata de una simple traducción de la primera de la que a veces una versión condensada será suficiente;

d) La segunda versión refleja fielmente la información y de la interpretación de la en primer lugar;

e) Una nota al pie en la primera página de la segunda versión informa a los lectores y agencias de documentación que el trabajo fue editado y se publica para un público paralelo, utilizando la misma información. La primera página de la nota debe dar referencia suficiente y adecuada a la primera versión,

f) En el currículum vitae y los informes de productividad, las publicaciones paralelas se debe indicar de manera inequívoca.

La revista no acepta repetida o duplicada.

*Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica* se adhiere a los principios definidos por el Consejo de Editores Científicos (CSE) disponible en [http://www.councilscienceeditors.org/services/draft\\_approved.cfm](http://www.councilscienceeditors.org/services/draft_approved.cfm).

Todos los manuscritos recibidos son revisados por dos expertos que pertenecen a una institución diferente a la que se originó el manuscrito. Los originales serán devueltos al autor para incorporar las sugerencias de los revisores. Los autores tienen 45 días para presentar la versión corregida. En caso de un conflicto de intereses entre autores y expertos, se debe agregar una nota a la sección de "Comentarios del Editor". Esta información se mantendrá confidencial.

## CUESTIONES ESPECÍFICAS

Las contribuciones se clasifican de la siguiente manera:

### **1. Editoriales**

Los editoriales son ensayos breves que expresan el punto de vista del autor sobre un tema de Nefrología Pediátrica o sobre una publicación de investigación o revisión publicada en la misma edición. En general, son solicitados por el Comité Editorial a un autor o grupo de autores que se especializan en un tema.

Su contenido puede estar relacionado con un tema de puesta al día, o puede presentar el punto de vista de la Revista con respecto a un tema, sino que también podría referirse a las políticas editoriales, en cuyo caso, será firmada por los responsables de la editorial.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto, con 10 o menos referencias bibliográficas; no hay tablas o figuras, y tampoco Resumen.

### **2. Caso Clínico**

El objetivo de la publicación de casos clínicos es informar y educar sobre aspectos específicos no descritas de una condición clínica específica o síndrome, para presentar un caso ilustrativo de una condición de baja prevalencia, o para informar de aspectos poco conocidos o de reciente desarrollo en los procedimientos de diagnóstico o terapéuticos.

La estructura debe ser similar a un artículo original y denominado "Casos Clínicos". Debe incluir una introducción, objetivos, Caso Clínico en detalle, y una conclusión.

La longitud máxima recomendada es de 5 páginas de texto (1.500 palabras), con máximo de 15 referencias bibliográficas, y un número máximo de 2 tablas o figuras.

### **3. Artículo Original**

Los artículos originales informan los resultados de los estudios de investigación en ciencias básicas o clínicas. Debe contener suficiente información para que el lector pueda evaluar los resultados, repetir los experimentos y evaluar los procesos intelectuales que se contienen en el artículo.

Este tipo de manuscrito debe ser muy estructurado. Se debe incluir un Título, Resumen en español/portugués e inglés, Introducción, Pacientes/Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Conclusiones. Esta estructura debe aplicarse también a los resúmenes, que debe ser presentado en español/portugués e inglés. La longitud máxima recomendada es de 3.000 palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas, se pueden incluir un número máximo de 4 tablas o figuras.

Los artículos de informes de ensayos clínicos de intervención terapéutica deben estar registrados en uno de los registros de ensayos clínicos recogidos por la Organización Mundial de la Salud y el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. En la ausencia de un registro latinoamericano, se sugiere que los autores utilizan el registro [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), de los Institutos Nacionales de Salud (NIH). La identificación debe ser presentada al final del resumen.

Las instrucciones detalladas para las secciones siguen:

#### **3.1. Página de título**

Debe contener el nombre de los autores, profesión, especialidad y afiliación institucional.

#### **3.2. Resumen**

El resumen debe ser en español/portugués e inglés, y debe contener un resumen de menos de 250 palabras que describen: a) Objetivo, b) Pacientes y métodos, c) Principales resultados en forma cuantitativa si corresponde, y d) las conclusiones.

#### **3.3. Pacientes y métodos**

En esta sección se describe claramente la selección de sujetos para el estudio. Métodos, instrumentos y procedimientos se identifican con suficiente precisión para permitir a otros observadores a reproducir los resultados. Al utilizar los métodos establecidos y de uso frecuente, es suficiente con nombrar y citar referencias.

Cuando se publiquen métodos poco conocidos se debe proporcionar una breve descripción. Cuando los métodos son nuevos, o los métodos anteriores se modifican, deben incluirse descripciones precisas, con la justificación de su uso y la explicación de las limitaciones.

Cuando los experimentos se llevan a cabo en seres humanos o animales, es fundamental que se haga una declaración de que el proceso se revisará en función de la Declaración de Helsinki (1975) por una “ad hoc” Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación. El Consentimiento informado es imprescindible debiendo agregarse una copia junto con la carta de aceptación del Comité de Ética.

Todos los fármacos y compuestos químicos deben ser identificados por su nombre genérico, dosis y forma de administración. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser identificados mediante números correlativos, no por sus, iniciales, o nombres. El número de sujetos y observaciones debe ser detallado, también el tamaño de la muestra, los métodos estadísticos y el nivel de significación estadística utilizada.

### 3.4. Resultados

Los resultados deben ser presentados secuencialmente, en concordancia con el texto, tablas y figuras. Los datos pueden ser mostrados en tablas o figuras, pero no ambos. Los resultados no deben ser descritos, así como se muestra en una tabla o figura. El texto sólo debe resumir o resaltar las observaciones más importantes. La presentación de los resultados obtenidos en esta investigación no se debe mezclar con la discusión del tema.

### 3.5. Discusión

En esta sección se debe poner de relieve los aspectos nuevos e importantes del sujeto proporcionadas por su investigación y las conclusiones. Los datos de los resultados no deben ser repetidos. La implicancia de los hallazgos deben ser explícitos, sus limitaciones explicadas, y la relación con otros estudios deben ser exploradas en cada estudio e identificadas a través de la respectiva citación.

Las conclusiones deben ser sólidamente respaldadas por datos.

Los estudios que no hayan finalizado por el autor o de otros autores no deben ser utilizados como soporte o puntos de discusión. Nuevas hipótesis

pueden ser ofrecidos en su caso, y claramente identificados como tales.

Esta sección termina con conclusiones obtenidas por los autores a partir de la experiencia.

### 3.6. Agradecimientos

Sólo las personas e instituciones que aportaron importantes contribuciones al trabajo pueden ser acusados.

### 3.7. Referencias

Las citas deben aparecer en el orden mencionado en el texto, las referencias deben ser identificados en el texto con números arábigos entre paréntesis, colocado al final del párrafo en el que se alude a. Deben ser numeradas Las referencias en cuadros o gráficos deben ser colocadas en el primer lugar en el que el texto alude a la tabla o gráfico correspondiente. Los nombres de las revistas deben abreviarse según la convención Index Medicus. Ninguna referencia se debe dar a las “observaciones no publicadas” ni “comunicación personal”, que pueden ser insertadas entre paréntesis en el texto. Los trabajos oficialmente aceptados para publicación pueden ser incluidos; en ese caso, la referencia debe incluir, entre paréntesis, las palabras “en prensa”. Los trabajos enviados para su publicación pero no aceptados oficialmente no se pueden añadir a las referencias, pero pueden ser citados en el texto entre paréntesis como “observaciones no publicadas”.

El orden para cada cita debe ser la siguiente:

#### a) Artículos de revistas:

Apellido e inicial del autor (s). Mencione todos los autores cuando sean menores de seis, si tiene más de siete autores, citar los tres primeros, añadiendo ‘et.al’.

El título, en su idioma original.

El nombre de la revista o la publicación del artículo debe ser abreviado según la nomenclatura internacional (Index Medicus), año de publicación, volumen, página inicial y final del artículo.

Ejemplo: 16. Guzmán S, Nervi F, Llanos O, et al. Despeje líquido alterada en los pacientes con pancreatitis aguda anterior. Gut. 1985; 26:888-891.

#### b) Capítulos de libros

Ejemplo: 18. Fine RN, Nissenson AR (2005). La diálisis clínica, cuarta edn. Appleton & Lange, Nueva York, pp 611-651.

### c) Referencias electrónicas

#### 3.8. Tablas

Cada tabla debe presentarse en hoja aparte, no en el texto. Los cuadros irán numerados en orden consecutivo, con un breve título. Cuando se requieran notas para aclarar el contenido, deben añadirse a los pies, no en la cabeza de la tabla. Las aclaraciones al pie de la tabla se deben añadir siempre que se utilicen abreviaturas no estándar. Cada tabla debe ser citado en forma consecutiva en el texto.

#### 3.9. Figuras

Las figuras incluyen cualquier tipo de ilustración que no sea tabla (radiografías, electrocardiogramas, gráficos, ecos, etc.). Las reproducciones fotográficas son aceptadas. Las imágenes y tablas deben ser enviados como un archivo en formato .JPG o .TIFF, con una resolución mínima de 300 dpi o superior.

Las letras, números y símbolos deben ser claramente visibles en toda la superficie de la fotografía, y tener el tamaño suficiente para ser legible cuando está reducido para su publicación. Los símbolos, flechas o letras utilizadas para identificar las imágenes en las fotografías de preparaciones microscópicas deben ser de tamaño y contraste suficiente para ser detectado desde el medio ambiente. Cada figura debe ser citada en el texto de forma consecutiva.

Si una figura se reproduce a partir de material publicado, la fuente debe ser identificada, y el permiso por escrito del autor o editor debe obtenerse para reproducirlo.

#### 3.10. Medidas

Las unidades de medida deben corresponder al Sistema Métrico Decimal (Annals of Internal Medicine 1979; 90:98-99). En español, los decimales se marcan con una coma, y miles y múltiplos de mil están separados por un punto.

#### 3.11. Las reimpresiones

Los artículos deben ser solicitadas por escrito después de recibir la aceptación de la publicación. El costo se paga directamente a la prensa por el autor.

#### 3.12. Autores

Debe enviarse una lista de autores. Se debe incluir sólo aquellos individuos que han participado de manera significativa en la obra publicada, por lo

que deben ser responsables de su contenido. Co-laboradores son aquellos que han contribuido de manera efectiva en el estudio: a) diseño, b) la reco-pilación de datos, c) el análisis de datos, d) el análisis estadístico, e) la edición de manuscritos, f) otros (se debe especificar).

Los autores deberán ser profesionales debi-damente identificados por su nombre, inicial del segundo nombre y apellido o apellidos. También deben identificar su especialidad y subespecialidad, y el Instituto al que pertenecen. En el caso de los es-tudiantes, ellos podrán participar como co-autores,

#### 3.13. Agradecimientos y diversas contribuciones

Como apéndice al texto, lo siguiente se debe añadir las siguientes contribuciones: a) reconoci-das que no son autoría; b) el reconocimiento de la asistencia técnica; c) el reconocimiento del apoyo material y financiero, y d) las relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses.

El apoyo financiero o material de cualquier na-turaleza debe ser especificado. Si se acepta el papel, todas las demás relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses deben ser inclui-dos como se especifica en la carta adjunta.

#### 4. Up to date

Este tipo de artículo es generalmente solicitado por el Comité Editorial de la Revista. Está escrito por reconocidos expertos en el tema, y contiene una visión general, los aspectos descritos recientemente, la experiencia personal del autor (s), y una propuesta para el futuro clínico y experimental en la zona.

#### 5. Revisiones

Los artículos de revisión se resumen y analizan la información disponible sobre un tema específico sobre la base de una búsqueda cuidadosa de la lite-ratura médica. Dado que los estudios individuales pueden ser afectadas por muchos factores, la com-binación de sus resultados puede ser útil para llegar a conclusiones sobre la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad específica.

Deben incluir un resumen estructurado que contiene los principales aspectos examinados, las fuentes de donde se obtuvo la información, la me-todología para la búsqueda y selección de artículos utilizados para la revisión.

La longitud máxima recomendada es de 6.000

palabras, con 30 o menos referencias bibliográficas recientes, un número máximo de 4 tablas o figuras se puede incluir.

## 6. Cartas al Editor

Cartas al Editor son una manera de que los lectores envíen preguntas o críticas de los sobre los artículos publicados. Los informes de investigación y casos breves también pueden ser publicados como cartas al Editor.

Pueden ser no más de 1.000 palabras de extensión, y contener más de cinco referencias. Se debe incluir un título que permita identificarlo.



ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA  
DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

ISSN 1667-4170

ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE  
**NEFROLOGÍA  
PEDIÁTRICA**

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)