

**ÍNDICE****EDITORIAL**

Ramón Exeni ..... 67

**NIVELES NORMALES DE FÓSFORO EN SANGRE EN MENORES DE 18 AÑOS  
ENCONTRADOS EN LA LITERATURA SEGÚN GRUPO ETARIO.****Revisión sistemática de la literatura**

Victoria Elena Cárdenas Ramirez, Mariangel Castillo, Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda,  
Camila Céspedes Salazar  
Colaboradores: Claudia Cardozo Romero y María Manuela Sierra Bretón ..... 68

**INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS  
PACIENTES ENTRE 1 MES Y 16 AÑOS ingresados a la unidad de cuidado intensivo  
del Hospital Universitario San Ignacio**

David Alberto Patarroyo Velásquez, Mariangel Castillo Arteaga,  
Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda y César Augusto Zuluaga Orrego ..... 83

**INGESTA DE SODIO Y POTASIO EN NIÑOS DE 0 A 15 AÑOS:  
LO OBSERVADO VERSUS LO ESPERADO**

Carlos Saieh A, Maribel Lara G, Nut. Mariela Opazo J y Magdalena Castro C ..... 92

**ESTRATEGIA NINJA PARA IDENTIFICAR NEFROTOXICIDAD  
POR MEDICAMENTOS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS**

Vargas-Lugo Luis Daniel, Ortiz-Bravo María Soledad Alicia y  
Ruiz-Jaramillo Ma. de la Cruz ..... 100

**SÍNDROME DE BARTTER TIPO I. Reporte de caso**

Dairo Eustasio Bruges Ruiz, Camilo Alfonso Vallejo Castillo,  
Mariam Baghdoust de la Peña, Wilmer Andrés Buitrago Hernández y  
Natalia Alejandra Agudelo Cruz ..... 107

**DIABETES INSÍPIDA CENTRAL. Reporte de un caso y revisión de la literatura**

Enrique O. Guadarrama, Sandra Enciso Pelaez, Patricia Medina Bravo, Mara Medeiros ..... 112

**PRIMER SIMPOSIO ARGENTINO SOBRE ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR  
DE TOXINA SHIGA RESPONSABLE DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO.**

Libro de Resúmenes (2) ..... 117

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES ..... 124

# 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.L.; 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

**SCH** soubeiran chobet  
ESPECIALIDADES MEDICINALES DESDE 1912



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

## Consejo Directivo

### Secretario General

Melvin Bonilla (Puerto Rico)

### Secretaria Tesorera

Nilka De Jesús Gonzalez (Puerto Rico)

### Ex-Secretaria 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

Laura Alconcher (Argentina)

Florencio Mc Carthy (Panama)

Jaime Restrepo (Colombia)

Nilzete Liberato Bresolin (Brasil)

### Editor Jefe de la Revista Archivos

### Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

Ramón Exeni (Argentina)

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 transmitida en ninguna forma y por ningún medio digital, mecánico, de fotocopia, grabación u otros, sin permiso previo escrito de la Asociación Latinoamericana de Nefrología Pediátrica.

**IDEOGRAFICA**  
SERVICIOS EDITORIALES

ideografica1988@gmail.com

# ARCHIVOS LATINOAMERICANOS DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de la Asociación  
Latinoamericana de Nefrología Pediátrica

## Editor Responsable

Ramón Exeni (Argentina)

## Coeditores

Carlos Saieh Andonie (Chile)

Francisco Cano (Chile)

Maria Goretti Penido (Brasil)

Mara Medeiros Domingo (México)

## Comité Editorial

Adragna, Marta (Argentina)

Alconcher, Laura (Argentina)

Alvarez Elías, Catalina (México)

Baez Mendez de Ladoux, Diana (Paraguay)

Bonilla, Félix Melvin (Puerto Rico)

Bresolin, Nilzete Liberato (Brasil)

Coccia, Paula (Argentina)

Cánepa, Carlos (Argentina)

Cavagnaro, Felipe (Chile)

De Jesús Gonzalez, Nilka (Puerto Rico)

Exeni, Andrea Mariana (Argentina)

Exeni, Claudia Elena (Argentina)

Ferraris, Jorge (Argentina)

Florentín de Merech, Leticia (Paraguay)

Florín, José (Cuba)

Freire Valencia, Oswaldo (Ecuador)

Freundlich, Michael (USA)

Gajardo Zurita, Macarena (Chile)

García Druck, Clotilde (Brasil)

Gastelbondo Amaya, Ricardo (Colombia)

Gordillo, Berta Blum de (México)

Grimoldi, Irene (Argentina)

Grünberg, José (Uruguay)

Higueras, Walter (Perú)

Koch, Vera (Brasil)

Lahoz, Marta (Argentina)

Lascurain de Arza, Ana (Paraguay)

Lima, Eleonora (Brasil)

López, Michelle (Venezuela)

Madrigal, Gilbert C. (Costa Rica)

Martini, Rodolfo (Argentina)

Medeiros Domingo, Mara (México)

Mejía, Natalia (Colombia)

Mendoza de Herman, Gladis (Guatemala)

Miceli, Susana (Argentina)

Monteverde, Marta (Argentina)

Mora Muñoz, Alejandra (México)

Muñoz Arispe, Ricardo (México)

Orta Sibú, Nelson (Venezuela)

Pinto, Viola (Chile)

Rahman, Ricardo (Argentina)

Rebori, Anabella (Uruguay)

Restrepo, Consuelo (Colombia)

Restrepo, Jaime (Colombia)

Reyner, Loza (Perú)

Rodríguez Iturbe, Bernardo (Venezuela)

Sakihara Asato, Graciela (Perú)

Saldaña, Marcos (Bolivia)

Salusky, Isidro (USA)

Sandoval Díaz, Mabel (Nicaragua)

Santiago, Adriana (Argentina)

Urdaneta, Eliexer (Venezuela)

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)



# IPNA TEACHING COURSE

## SAN MARTÍN DE LOS ANDES – ARGENTINA

October 20th and 21st, 2022

MODALITY: HYBRID

Loi Suites Chapelco Hotel

### INTERNATIONAL SPEAKERS:



**Franz Schaefer, MD**

Head, Division of  
Pediatric Nephrology  
Heidelberg University Hospital



**Jun Ho, MD**

Director of the Department  
of Pediatric Nephrology  
Hamburg University








### HIGHLIGHTS TOPICS:

- ✓ Congenital anomalies of the kidney and urinary tract
- ✓ Nephrotic syndrome
- ✓ Hemolytic Uremic Syndrome

- ✓ Acute kidney injury
- ✓ Urinary tract infection
- ✓ Hypertension

### ALANEPE ORGANIZING COMMITTEE:

- Laura Alconcher, MD 
- Francisco Cano, MD 
- Melvin Bonilla, MD 

- Felipe Cavagnaro, MD 
- Paula Coccia, MD 



Miembro de la INTERNATIONAL PEDIATRIC NEPHROLOGY ASSOCIATION (IPNA)

**Í N D I C E****EDITORIAL**

Ramón Exeni ..... 67

**NIVELES NORMALES DE FÓSFORO EN SANGRE EN MENORES DE 18 AÑOS  
ENCONTRADOS EN LA LITERATURA SEGÚN GRUPO ETARIO.****Revisión sistemática de la literatura**Victoria Elena Cárdenas Ramirez, Mariangel Castillo, Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda,  
Camila Céspedes Salazar

Colaboradores: Claudia Cardozo Romero y María Manuela Sierra Bretón ..... 68

**INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN LOS  
PACIENTES ENTRE 1 MES Y 16 AÑOS ingresados a la unidad de cuidado  
intensivo del Hospital Universitario San Ignacio**

David Alberto Patarroyo Velásquez, Mariangel Castillo Arteaga,

Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda y César Augusto Zuluaga Orrego ..... 83

**INGESTA DE SODIO Y POTASIO EN NIÑOS DE 0 A 15 AÑOS:  
LO OBSERVADO VERSUS LO ESPERADO**

Carlos Saieh A, Maribel Lara G, Nut. Mariela Opazo J y Magdalena Castro C ..... 92

**ESTRATEGIA NINJA PARA IDENTIFICAR NEFROTOXICIDAD  
POR MEDICAMENTOS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS**

Vargas-Lugo Luis Daniel, Ortiz-Bravo María Soledad Alicia y

Ruiz-Jaramillo Ma. de la Cruz ..... 100

**SÍNDROME DE BARTTER TIPO I. Reporte de caso**

Dairo Eustasio Bruges Ruiz, Camilo Alfonso Vallejo Castillo,

Mariam Baghdoust de la Peña, Wilmer Andrés Buitrago Hernández y

Natalia Alejandra Agudelo Cruz ..... 107

**DIABETES INSÍPIDA CENTRAL. Reporte de un caso y revisión de la literatura**

Enrique O. Guadarrama, Sandra Enciso Pelaez, Patricia Medina Bravo, Mara Medeiros ..... 112

**PRIMER SIMPOSIO ARGENTINO SOBRE ESCHERICHIA COLI PRODUCTOR  
DE TOXINA SHIGA RESPONSABLE DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO.****Libro de Resúmenes (2)** ..... 117**REGLAMENTO DE PUBLICACIONES** ..... 124



# NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA 2022

20 y 21 de Octubre de 2022

MODALIDAD: HÍBRIDO



IPNA

## IPNA TEACHING COURSE SAN MARTÍN DE LOS ANDES – ARGENTINA

Hotel Loi Suites Chapelco

### INVITADOS INTERNACIONALES



#### Dr. Franz Schaefer

Jefe de la División de  
Nefrología Pediátrica  
Hospital Universitario  
de Heidelberg



#### Dr. Jun Ho

Director del Departamento  
de Nefrología Pediátrica  
Universidad de Hamburgo



### TEMAS

- Infección urinaria
- Malformaciones congénitas de la vía urinaria
- Síndrome nefrótico idiopático
- Glomerulopatías
- Enfermedades sistémicas y riñón
- Síndrome Hemolítico Urémico

### COMITÉ ORGANIZADOR ALANEPE

- Dra. Laura Alconcher
- Dr. Felipe Cavagnaro
- Dr. Francisco Cano
- Dra. Paula Coccia
- Dr. Melvin Bonilla

Mayor información e inscripciones: [www.alanepe.org](http://www.alanepe.org) - [info@alanepe.org](mailto:info@alanepe.org)

## Editorial

Se acerca la finalización del año 2022 con gran actividad científica.

Finalizamos el Congreso de IPNA en Calgary con gran éxito y culminará la actividad de este año con el *Teaching Course* de IPNA a efectuarse en San Martín de los Andes, Argentina.

El Congreso de Calgary nos brindó la satisfacción de que el poster presentado por la *Dra. Laura Alconcher* fue elegido entre los diez mejores.

El evento a realizarse en San Martín de los Andes combina una actividad científica de muy alto nivel con un lugar de una belleza que dejará recuerdos imborrables en los que tengan la oportunidad de participar.

Son invitados el próximo Secretario General de IPNA *Dr. Franz Schaefer* y el *Dr. Juan Ho*, Director del Departamento de Nefrología Pediátrica de la Universidad de Hamburgo.

El Comité Organizador lo componen los *Dres. Laura Alconcher, Felipe Cavagnaro, Francisco Cano, Paula Coccia y Melvin Bonilla*. El programa científico es del más alto nivel y se prevee una gran concurrencia.

El año próximo tendremos como evento central el Congreso de nuestra Asociación a realizarse en Puerto Rico. Deseamos el mayor de los éxitos.

Un hecho destacable fue la aparición del libro de "Nefrología Pediátrica" cuyos autores, los *Dres. Ramón Exeni, Víctor García Nieto, Mara Medeiros y Fernando Santos* plasmaron una publicación con 143 capítulos con la participación de autores de Latinoamérica, USA y Europa. Fue editado por la Universidad de Oviedo y por la Universidad de México.

***Dr. Ramon Exeni***

Editor

Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica

# NIVELES NORMALES DE FÓSFORO EN SANGRE en menores de 18 años encontrados en la literatura según grupo etario: Revisión sistemática de la literatura

## NORMAL SERUM PHOSPHORUS LEVELS in under 18 subjects by age group found in literature: a systematic review

Victoria Elena Cárdenas Ramirez<sup>a</sup>, Mariangel Castillo<sup>b</sup>, Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda<sup>c</sup>, Camila Céspedes Salazar<sup>d</sup>

Colaboradores: Claudia Cardozo Romero<sup>e</sup> y María Manuela Sierra Bretón<sup>f</sup>

### RESUMEN

En la práctica clínica se ha evidenciado una carencia en el consenso en cuanto a los niveles normales de fósforo en menores de 18 años según los diferentes grupos etarios lo que ha provocado dificultades en el manejo de niños con diferentes patologías que incluye el metabolismo mineral óseo. El objetivo de este estudio fue identificar

los valores normales de fósforo plasmático en menores de 18 años que están descritos en la literatura según los grupos etarios; con este fin, se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios que medían niveles de fósforo plasmático en esta población; se incluyeron un total de 26 estudios con calidad media y alta. Dada la variabilidad en la forma de dar los resultados en cada estudio se hizo el análisis de información realizando agrupaciones de los diferentes grupos etarios por medio de promedios ponderados de límites inferiores y superiores reportados y posterior cálculo de la mediana con su respectivo intervalo de confianza. Al comparar los niveles de fósforo encontrados en nuestra revisión sistemática con los descritos en las diferentes guías se pudo evidenciar una similitud en los lactantes, preescolares y escolares. En los adolescentes se encontraron niveles más altos que los reportados en las guías de búsqueda con una diferencia entre sexos. Estos resultados brindan una aproximación estadística que podría incorporarse a la práctica clínica. Se requieren estudios para corroborar la diferencia encontrada en los adolescentes y más estudios en recién nacidos que den una base sólida para este grupo de edad, así como en población latinoamericana.

- a. MD. Pediatra Pontificia Universidad Javeriana.
- b. MD. Nefróloga pediatra. Hospital Universitario San Ignacio.
- c. MD. Epidemióloga Clínica. Psiquiatra. Pontificia Universidad Javeriana.
- d. MD. Endocrinóloga pediatra. Hospital Universitario San Ignacio
- e. MD. Directora de Laboratorio Clínico y Servicio Transfusional - Hospital Universitario San Ignacio.
- f. MD. Médica y cirujano Pontificia Universidad Javeriana.

### Correspondencia:

victoriacardenasr@javeriana.edu.co

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Palabras clave

Fósforo, intervalo de referencia, parámetro bioquímico, niño sano.



## ABSTRACT

A lack of consensus has been evidenced regarding normal phosphorus levels in children under 18 years of age, causing difficulties in the management of pathologies involving bone mineral metabolism. The aim of this study was to identify the normal values of plasma phosphorus in children under 18 years described in literature according to age groups. For this purpose, a systematic review of literature was conducted, including studies that measured plasma phosphorus levels in this population. A total of 26 studies with medium and high quality were included. Given the variability in the way of results presented in each study, the information was analyzed by grouping the different age groups by weighted averages of lower and upper limits reported, subsequent calculation of the median with its corresponding confidence interval. When comparing the phosphorus levels found in our systematic review with those described in diverse guidelines, it was possible to show similarity in infants, toddlers and school children. Higher levels were found in teenagers than those reported in the search guides with a difference between the sexes. The results provide a statistical approach that could be incorporated into clinical practice. Studies are required to corroborate the difference found between teenagers and more studies in newborns that provide a solid basis for this group of age, as well as in Latin American population.

## INTRODUCCIÓN

El fósforo es fundamental para diversos procesos biológicos; la regulación y balance de este es crítico para el organismo, cambios en las concentraciones séricas produce alteraciones en la función celular. Las concentraciones sanguíneas de fósforo cambian con la edad, siendo mayor con los primeros años de vida, posteriormente disminuye por la estimulación y maduración de la respuesta de paratohormona (PTH)<sup>1</sup>. En personas sanas los niveles de fósforo presentan cambios diurnos con variaciones de hasta 1,5mg/dl con nadir entre las 8 am y el medio día y un pico entre las 2 am y 6am, estas fluctuaciones se deben a la ingesta de comidas y un ritmo circadiano de secreción de PTH<sup>2</sup>. En la práctica clínica se ha evidenciado dificultades para el manejo de niños con enfermedad renal, enfermedad mineral ósea del prematuro y en todo contexto en el que se valore el metabolismo mineral óseo debido a que no hay un consenso en cuanto a los niveles de fósforo normales en menores de 18 años según grupo etario.

De tal forma el objetivo de esta revisión sistemática de la literatura era identificar los valores normales de fósforo plasmático que están descritos en la literatura según grupos etarios en menores de 18 años y proveer una estimación de los niveles de fósforo en estos grupos de edad.

Esta investigación brinda información de la recopilación de datos en población pediátrica para estimar los valores normales y así optimizar el manejo y diagnóstico oportuno, evitando tanto el sobre-diagnóstico como el sub-diagnóstico y ofrece una herramienta para el ejercicio clínico en la toma de decisiones.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en la literatura con la finalidad de responder la siguiente pregunta de investigación: **¿En menores de 18 años cuáles son los niveles normales de fósforo plasmático según grupos etarios (neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes) reportados en la literatura?**

El protocolo elaborado fue presentado y aceptado en el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana (PUJ)/Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) y se encuentra en el repositorio de Fundanet del HUSI.

### Búsqueda de la literatura

Se realizó la búsqueda con la asesoría que se encuentra disponible en la biblioteca de la Pontificia Universidad Javeriana en Pubmed, Web of Science, Scopus y Embase; se hizo adicionalmente una búsqueda manual en literatura a partir de la consulta de referencias para nefrólogos y endocrinólogos pediatras (CALIPER, KDOQI, Garrahand, KDIGO, Harriet Lane) y búsqueda con laboratorios (BECKMAN, VITROS) y expertos internacionales.

Se emplearon las palabras claves: «*phosphorus*», «*phosphate*», «*reference Interval*», «*biochemical analytes*», «*biochemical parameter*», «*Blood Minerals*», «*serum*», «*Electrolyte Reference*», «*blood chemical analysis*», «*physiology standards*», «*normal range*», «*Biologic Variable*», «*Health*», «*newborn*», «*Child*», «*infant*», «*baby*», «*teen*», «*preschool*».

Se filtró edad para menores de 18 años y se limitó

la búsqueda por idioma (inglés, español, portugués); no se limitó el tiempo de realización del estudio. La última búsqueda se realizó en febrero 2021.

### Selección de los estudios

Luego de eliminar los duplicados, la selección de los estudios se hizo en dos pasos: el primero una preselección por título y resumen según los criterios de elegibilidad por dos observadores (VC, MS) de forma independiente. En este paso se clasificaron los estudios en tres categorías (definitivamente excluido, definitivamente incluido, o se requiere más información para decidir), los estudios resultantes fueron revisados en texto completo y se seleccionaron los artículos que se incluyeron en la revisión.

Se exploró la concordancia entre los observadores con el índice Kappa calculado en 0,72 (IC 95 % 0,50-0,95) que según la clasificación de Landis y Koch tiene un grado de acuerdo sustancial<sup>3</sup> entre ellos. En los estudios en los que no se evidenció acuerdo inicial se hizo una revisión conjunta para tomar en consenso la decisión posteriormente.

Los criterios de inclusión fueron: estudios de corte transversal realizados a sujetos menores de 18 años sin importar el sexo a quienes se les descartó una enfermedad grave crónica, una condición aguda o el consumo de algún medicamento que pudiera afectar los niveles de fósforo y se les hubiera medido niveles de fósforo plasmático sin importar la hora del día que fue tomado. Se excluyeron estudios que no describieron la condición de salud de la población a analizar, el proceso utilizado para la toma de la muestra, los instrumentos y métodos de laboratorios usados para el procesamiento de la muestra y los que no reportaron los hallazgos según grupos de edades.

Para el manejo de estudios recuperados se usó la aplicación Mendeley. No se obtuvo respuesta en la consecución de los diferentes estudios referenciados por laboratorios y expertos internacionales.

### Evaluación de calidad

Se evaluó la calidad de los estudios usando dos observadores, utilizando un instrumento en base a la declaración Strobe (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)<sup>4</sup>. Se realizaron modificaciones en el instrumento base con respecto a la dimensión de definición y medición de variables principales en el ítem 14 sobre las técnicas de me-

dición y recolección de las variables; se adicionaron las especificaciones del proceso de recolección de la muestra, reactivo, hora y conservación. En cuanto a la estimación del tamaño y la potencia estadística de la muestra se consideró no evaluativa para nuestro estudio, Para evaluar la calidad de los equipos y procesamiento de las muestras (ítems 13 y 14), se discutieron las especificaciones con el grupo de Calidad del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario San Ignacio para asignar la calificación.

En los casos que no se tenía conocimiento o experticia se complementó con una búsqueda de la literatura para el equipo en particular. Para el análisis de los datos se escogieron aquellos con calidad media y alta y se excluyeron aquellos con calidad baja<sup>5</sup> (Tabla 1).

### Extracción, análisis y síntesis de información

Se extrajeron los datos de los estudios incluidos que aprobaron la evaluación de calidad restante, posterior a desarrollar el instrumento de calidad. La extracción de datos fue hecha por dos observadores de forma independiente para disminuir los errores en la extracción o transcripción de datos de cada estudio.

Se desarrolló inicialmente una tabla identificando en cada estudio incluido el número de muestras para cada rango de edad establecido por el estudio, así mismo con su respectiva medida de tendencia central (media, mediana), medida de límite inferior (Percentil 2,5, percentil 3, percentil 25, límite inferior de IC 95 %, límite inferior de IC 90 % y valor mínimo) y medida de límite superior (valor máximo, percentil 97, percentil 97,5, límite superior IC90%, límite superior IC 95 %) descrito por el estudio. Posterior a esto se realizó la conversión de unidades mmol/l a mg/dl utilizando un factor de conversión de 3.1.

Para el manejo de los datos se agrupó la información al interior de cada estudio por grupos etarios (recién nacidos, 1 mes a <1 año, 1 año a <6 años, 6 años a <13 años, 13 a <20 años) si estaban disponibles. Si los valores séricos no los presentaban agrupados para estas categorías se calculó el promedio ponderado de los valores reportados para cada edad de las medidas de tendencia central y sus respectivos límites superior e inferior. Si los resultados los reportaban por categoría se tomó el valor único de la categoría.

Se identificó que la mayoría de los estudios describían como medida de tendencia central la mediana y el límite inferior y superior con el P 2,5 y P 97,5 respectivamente. No se calculó el promedio ponderado de los IC 90 % y IC 95 % por la ausencia del número de muestras para cada edad. (Higgins<sup>6</sup> the CALIPER –Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals–, Wang<sup>7</sup>, Estey<sup>8</sup>, Abou El Hassan<sup>9</sup>, Higgins<sup>10</sup>).

Luego se agruparon los estudios que aportaban datos para cada grupo etario de los que se obtuvo el promedio ponderado o el valor único del límite inferior para P 2,5 y límite superior para P 97,5. De algunos estudios se incluyeron muestras correspondientes a edades cercanas por fuera de las categorías

propuestas cuando no fue posible obtener los valores por cada año de manera independiente, para definir la categoría en la que se debían incluir se tuvo como criterio que se sobrepusieran en mayor medida los rangos de las edades. Esto con el fin de no perder los datos de un número importante de estudios.

Dado que en los estudios el límite inferior y superior (P 2,5 y P 97,5) se daba con un valor y no un rango o no había un intervalo asociado; no fue posible hacer una estimación por medio del metaanálisis para cada grupo de edad. Con el fin de poder aprovechar los datos recopilados se tomó la decisión de determinar la mediana de los valores obtenidos para cada categoría de edad del P 2,5 y P 97,5 que aportaron los estudios y como medida de precisión se

**Tabla I. Evaluación de calidad según método Stobe**

Artículo	Validez Interna	Validez Externa	Calidad global	CONVENCIONES	
Lockitch 1988				Calidad Alta	
Zhu 2020				Calidad Media	
Higgins 2017				Calidad Baja	
Li 2020				Incluido	I
Zhou 2019				Excluido	E
Buchanan 2015					
Burritt 1990					
Jagarinec 1988					
Ridefelt 2012					
Hilsted 2013					
Manning 2011					
Marwaha 2010					
Shaw 2014					
Dosoo 2014					
Nakano 2018					
Cheng 1979					
Bailey 2014					
Lapatsanis,2005					
Wang 2017					
Arnaud 1973					
Colantonio 2012					
D'Isa 2016					
Estey 2013					
Abou 2015					
Higgins 2016					
Adeli 2015					
Chan 2009					

calcularon los intervalos de confianza del 95 %. Para la edad de recién nacidos dado que solo se incluyeron dos estudios y la diferencia entre cada valor era significativamente alta no se realizó esta medición.

### Valoración de la heterogeneidad

Con los datos existentes por cada grupo etario se realizó una valoración clínica de los resultados con el fin de evaluar la heterogeneidad, teniendo en cuenta las características de la población y la metodología en la toma de la muestra; no fue posible hacerlo con una valoración estadística dada la forma que en se reportaban los resultados de cada estudio.

### Análisis de sensibilidad

Se evaluó la variabilidad usando un análisis de sensibilidad entre los datos obtenidos para cada grupo de edad calculando la mediana para el límite inferior y superior realizando la extracción de los estudios que incluían muestras de edades fuera del grupo etario.

## RESULTADOS

La búsqueda inicial identificó 1.771 títulos en Embase (n=106), pubmed (n=132), Scopus (n=571), Web of science (n=947) y búsqueda manual (n=15). Se excluyeron 1.728, los cuales incluyeron los duplicados y los artículos donde la medición se hizo en sujetos no sanos, los datos no se daban según edad, no se median valores séricos, ingresaban niños con intervención (medicamentos, formulas artificiales) o los datos los reportaron en graficas. De los 43 estudios restantes al realizar la revisión con texto completo se excluyeron **16 estudios al no tener texto completo (n= 9), estudios de Cohorte prospectiva (n= 2), no daban niveles de fosforo por edad (n= 1), idioma Checo (n= 1), estudio repetido con año diferente (n= 1), incluían estudios ya ingresados previamente (n= 2)**. Quedó un total de 27 estudios. (Figura 1).

### Resultados de calidad

Al revisar la calidad de los 27 estudios seleccionados se identificó una validez interna alta y calidad global alta en 23 estudios, validez interna media con calidad global media en tres estudios

(Jagarinec<sup>17</sup>, Nakano<sup>24</sup>, Cheng<sup>11</sup>) y calidad global baja con validez interna baja en 1 estudio (Lapatsanis<sup>5</sup>). En cuanto a la validez externa se identificaron 14 estudios con calidad media en su mayoría dado que la discusión no explicaba eventuales extrapolaciones y las implicaciones en la aplicación de los resultados, los beneficios, la seguridad y los costos. Se retiró el estudio de (Lapatsanis<sup>5</sup>) al tener baja calificación en cuanto a validez interna y calidad global con el fin de disminuir los sesgos de selección e información y minimizar la posibilidad de confusión. (Tabla 1).

Al evaluar la calidad, se evidenció que los estudios definían los criterios de inclusión y exclusión y fueron adecuados para dar respuesta al objetivo del estudio minimizando la probabilidad de sesgo de selección. En cuanto a la medición y recolección de las muestras séricas de fosforo, la mayoría de los estudios describían el método de toma de muestra (hora, recolección, conservación); con respecto a la calidad del equipo la mayoría se calificó BIEN según la declaración Strobe, algunos estudios usaron equipos como Ortho VITROS 5600, Ektachem-700 que emplean química seca y generan menor interferencia aumentando la especificidad (Lockitch<sup>12-13</sup>, Zhu<sup>21</sup>, Shaw<sup>25</sup>, Estey<sup>8</sup>, Adeli<sup>26</sup>) y equipos como Abbott ARCHITECT c8000 que tienen adecuada estabilidad (Higgins<sup>6</sup>, Colantonio<sup>27</sup>, Chan<sup>20</sup>); en dos estudios no se reportó el equipo de evaluación (Jagarinec<sup>17</sup>, Nakano<sup>24</sup>) y en algunos estudios la calidad del equipo era incierta debido a que son instrumentos que en nuestro medio no se usan o sus versiones son antiguas (Hilsted<sup>18</sup>, Burritt<sup>23</sup>) lo que podría aumentar el sesgo de medición, debido a que las mediciones de fósforo realizadas podrían cambiar entre los equipos.

Se determinó el análisis estadístico desde el inicio y se especificaron las pruebas utilizadas para esto, sin embargo, en la mayoría de los estudios no se describieron correctamente la pérdida de participantes o datos faltantes lo que podría aumentar la posibilidad de confusión. Se evidenció que en algunos estudios se incluía población CALIPER (Higgins<sup>6</sup>, Shaw<sup>25</sup>, Bailey<sup>28</sup>, Colantonio<sup>27</sup>, Estey<sup>8</sup>, Abou<sup>9</sup>, Higgins<sup>10</sup>, Adeli<sup>26</sup>, Chan<sup>20</sup>) que al agruparlos podrían estar aportando más de un valor a la misma muestra; sin embargo, la medición se realizó en diferentes equipos que pudieron aportar resultados diferentes y obtener una variabilidad entre los mismos; adicio-



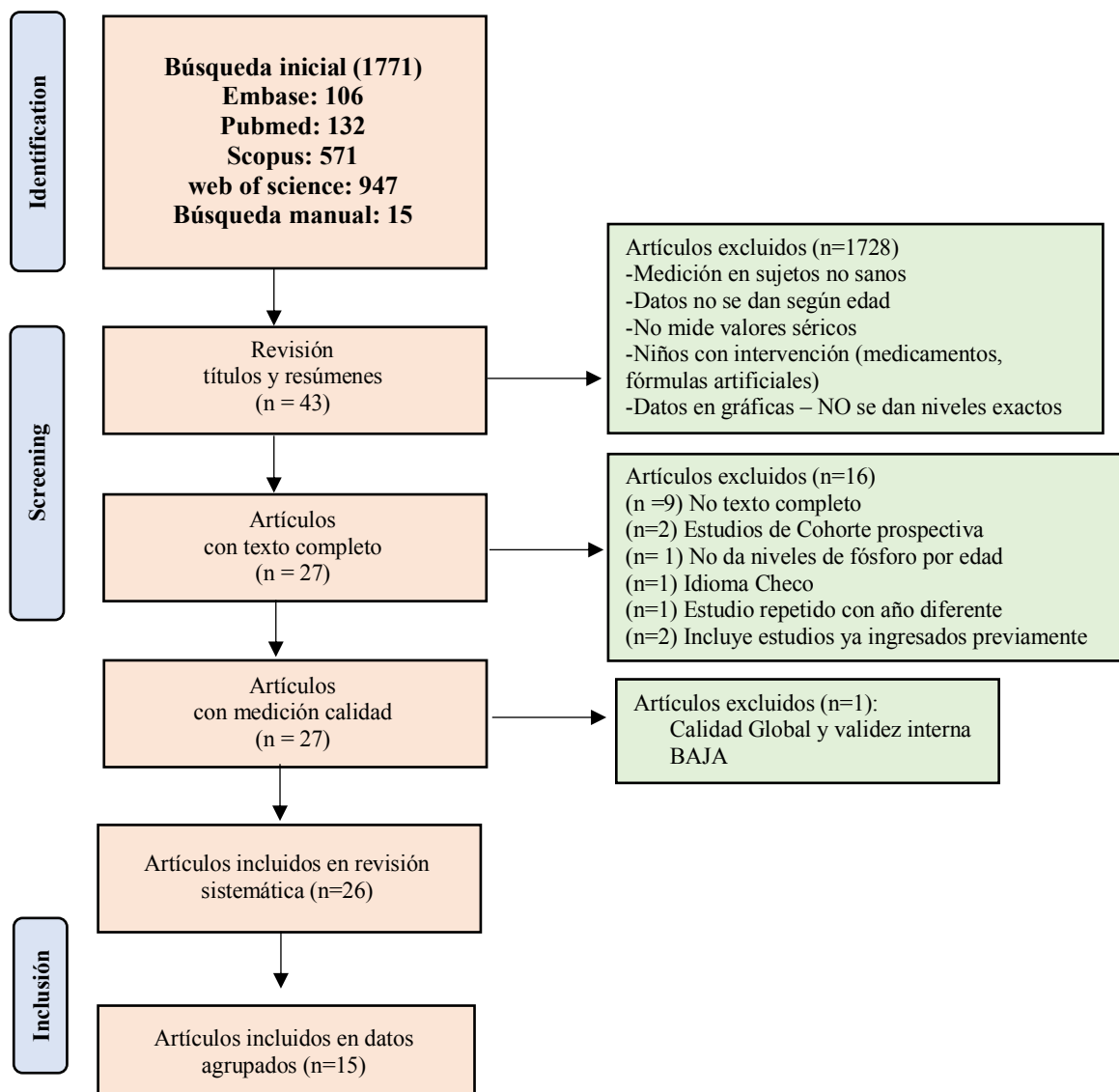
nalmente no hubo forma de saber la superposición entre las muestras.

### Resultados de heterogeneidad

Al realizar la evaluación de la heterogeneidad clínica se evidenció para el grupo de lactantes sanos muestras de diferentes países (China, Estados Unidos, Canadá, Argentina, Suecia) recolectadas en ayuno en tres de seis estudios, el tiempo de procesamiento fue variable y uno de los estudios aportaba información insuficiente con respecto a la metodo-

logía (D'Isa<sup>19</sup>). En preescolares, igualmente, provenían de diferentes países (Canadá, China, Tanzania, Estados Unidos, Suecia, Nueva Guinea, Ghana, Argentina), encontramos diferencias en la hora para la toma de muestra y características del procesamiento de esta. En escolares las muestras provenían de diferentes países: dos de Canadá (Lockitch<sup>12-13</sup>, Chan<sup>20</sup>), dos de China (Zhu<sup>21</sup>, Zhou<sup>22</sup>), dos de EU (Burritt<sup>23</sup>, Cheng<sup>11</sup>) y países como Tanzania, Croacia, Suecia, Dinamarca, India, Ghana, Argentina con diferencias tanto en la toma como procesamiento de la mues-

**Figura 1:** Prisma de búsqueda para revisión sistemática



tra. En adolescentes los estudios de China (Zhu<sup>21</sup>, Zhou<sup>22</sup>), Tanzania, EU (Cheng<sup>11</sup>, Burritt<sup>23</sup>), Suecia, Dinamarca, India, Ghana y Canadá mostraban diferencias en la toma y el tiempo de procesamiento de la muestra (Burritt<sup>23</sup>, Hilsted<sup>18</sup>, Dosoo<sup>15</sup>, Cheng<sup>11</sup>). Estos datos nos hacen considerar una heterogeneidad importante.

### Resultado de la síntesis de la evidencia

En la **Tabla 2** se sintetizan las características de los estudios incluidos (Autores, año publicación, objetivo estudio, tipo de diseño, metodología para toma de la muestra, método de análisis bioquímico, números de sujetos y descripción de la población).

### Resultados de estudios agrupados

Se obtuvieron para la edad de 1 mes a <1 año 6 estudios, 1 año a <6 años 11 estudios, 6 años a <13 años 13 estudios, 13 años a <20 años 10 estudios para hombres y 10 estudios para mujeres. (**Tabla 3**). Los estudios que se incluyeron con edades cercanas a las estipuladas fueron: (Cheng<sup>11</sup>, Lockitch<sup>12-13</sup>, Ridefelt<sup>14</sup>, Dosoo<sup>15</sup>, Buchanan<sup>16</sup>, Jagarinec<sup>17</sup>, Hilsted<sup>18</sup>)

En los recién nacidos solo se agruparon dos estudios (Lockitch<sup>12-13</sup>, D'Isa<sup>19</sup>) donde no se informó medida de tendencia central, el límite inferior fue de 4,65 y 4 mg/dl respectivamente, pero el límite superior se encontró una diferencia significativamente alta entre los 2 estudios 14,4 y 7,3 mg/dl. No se encontraron diferencias entre hombres y mujeres. (**Tabla 3**).

En los lactantes (1 mes a <1 año) se incluyó un estudio (Cheng<sup>11</sup>) que contaba con niños de 0 a 2 años, no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres con un total de 1.485 muestras. En preescolares (1 año a <6 años) se incluyó un estudio (Lockitch<sup>12-13</sup>) con niños de 6 años, 1 estudio (Ridefelt<sup>14</sup>) con niños de 7 años y 1 estudio (Dosoo<sup>15</sup>) con niños mayores de 6 meses con un total de muestras de 9.035, no se encontraron diferencias entre hombres y mujeres. En escolares (6 años a <13 años) se incluyeron 2 estudios (Lockitch<sup>12-13</sup>, Jagarinec<sup>17</sup>) que incluye edad 13 años, 2 estudios (Burritt<sup>23</sup>, Hilsted<sup>18</sup>) que incluyen edades de 5 y 13 años y 1 estudio (Dosoo<sup>15</sup>, Buchanan<sup>16</sup>) que incluye edad de 5 años; se tomaron un total de 13.391 muestras, sin encontrar diferencias entre hombres y mujeres. En los adolescentes (13 años a <20 años) se encontró diferencia en los valores entre hombres y

mujeres, se incluyó 1 estudio (Cheng<sup>11</sup>) con edad de 12 años. Ingresaron un total de 2.475 muestras para hombres y 2.612 muestras para mujeres. (**Tabla 3**)

Al calcular la mediana para el límite inferior (P2,5) y superior (P97,5) con su respectivo margen de error (IC 95 %), se evidenció para lactantes niveles de 4,81 a 6,94 mg/dl, preescolares 4,03 a 6,39 mg/dl, escolares 3,70 a 5,88 mg/dl, adolescentes hombres 2,93 a 5,46 mg/dl, adolescentes mujeres 3,11 a 5 mg/dl (**Tabla 4**).

### Resultados del análisis de sensibilidad

No se encontró una diferencia significativa (como criterio se tomó cambios superiores a una décima) entre la mediana calculada inicialmente y la mediana posterior a la extracción de muestras que no ingresaban para el grupo etario.

## DISCUSIÓN

Este es un primer estudio en el que se revisa de manera sistemática la literatura para estimar los niveles de fósforo sérico en población pediátrica. Al realizar esta revisión y contrastar nuestros resultados finales por grupos etarios con los descritos en la literatura (KDOQI, Asociación Española de nefrología pediátrica)<sup>29-30</sup> podemos observar que, en el grupo de lactantes, preescolares y escolares hay una similitud entre el límite superior e inferior de los valores de referencia propuestos en la guía de KDOQI teniendo en cuenta las similitudes de los grupos etarios establecidos por ellos con los nuestros.

Adicionalmente, se observa un descenso progresivo de los niveles plasmáticos de fósforo desde los lactantes hasta los adolescentes explicado por la estimulación y maduración de la respuesta de PTH que se va dando con la edad. En los adolescentes encontramos diferencias con respecto al sexo. En este grupo se evidencian niveles esperados normales más altos en hombres que en mujeres. Adicionalmente al comparar estos valores con los descritos en los parámetros internacionales los niveles que hallamos fueron un poco mayores. Probablemente estas diferencias encontradas por sexo en este grupo etario se deban al efecto de los andrógenos y la testosterona que producen en general efectos anabólicos y de tipo mineralocorticoide con la consiguiente retención de fósforo<sup>31</sup>.

Tabla 2. Características de los estudios seleccionados

Estudio	Título	Autor	Año de publicación	Lugar del estudio	Objetivo	Tipo de diseño	Método toma muestra (hora, ayuno, recolección, conservación)	Método análisis bioquímico (detallado, instrumental)	Número sujetos (muestra)	Descripción población (características demográficas, edad, sexo)
Lockitch 1988	Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analyses as measured with the Ektachem-700 analyzer.	Lockitch, G. Halstead, A. C. Abernethy, S. MacCallum, C. Quigley, G.	1988	Vancouver (Canadá)	Definir intervalos de referencia específicos por edad y sexo para 20 análisis en sueros, de una población sana de recién nacidos y niños de edades de uno a 19 años.	Descriptivo (corte transversal)	8:00 - 10:30 am (grupo 1) y 8:00 - 14:00 horas (grupo 2) Venopunción en tubos con heparina, citrato, EDTA, tubo siliccionado sin anticoagulante en grupo 1 y 2 Muestra capilar con heparina en grupo 3. Muestras se conservó a -70°C dentro de las 10 horas de recolección.	Ektachem-700 (Eastman-Kodak, Rochester, NY) con método de molibdato de amonio	Primer grupo 519 años; 350 -Segundo grupo 1-19 años; 100 -Tercer grupo recién nacidos; 300 Total: 750	Niños mitad blancos, la otra mitad de origen oriental, indio de este, indio americano y otras etnias. Edad: RN a 1 año
Zhu 2020	Age- and Sex-Specific Pediatric Reference Intervals of Serum Electrolytes in Jilin Province of China Using the A Priori Approach	Xuelong Zhu, 1 Kajin Wang, 1 Qi Zhou, PhD, 2 Wenjia Guo, MS, 1 Yanan Jia, MS, 3 and Jiancheng Xu, PhD, 1.	2020	Jilin (China)	Establecer intervalos de referencia de suero pediatría específicos por edad y sexo de potasio (K), sodio (Na), cloro (Cl), calcio (Ca), magnesio (Mg) y fósforo (P) usando un técnica de muestreo directo	Descriptivo (corte transversal)	Ayuno 8 horas (3 a 6 horas para menores de 3 años). Extracción 4 ml de sangre venosa 7:30 a 9:30 am Conservación 2 a 8°C Procesamiento dentro de una hora posterior a la recepción en el laboratorio	Ortuo VITROS 5600 Método basado en colorimetría: Fosfomolibdato / pesmedina clorhidrato (NIST SRM 200)	6.466	Chinos y Coreanos, Relación masculino femenino 1:1.02 Edad 1 mes a 18 años
Higgins 2017	CLSI-based transference and verification of CALIPER pediatric reference intervals for 29 Ortho VITROS 5600 chemistry assays	Victoria Higgins, Dorothy Truong, Amy Worobch, Manjiv Khun Chamb, Housman Tatinmaseba, Khosrow Adela.	2018	Toronto (Canadá)	Proporcionar intervalos de referencia transferidos para 29 ensayos bioquímicos para el sistema químico Ortho VITROS 5600 (Ortho)	Descriptivo (corte transversal)	Muestras de suero Almacenaje a -80°C RN a 19 años 0 a 1 año; 3,5 cc 1 a 11 años; 7cc 11 a 19 años; 10,5 cc No ayuno	Abbott ARCHITECT c8000 y Ortho VITROS 5600	200	Muestra CALIPER
Li 2020	Establishing reference intervals of 20 biochemical markers for children in Southwestern Fujian, China based on the UniCel DxC 800 system	Li, J Zhang, H Chen, H Gan, Y Li, J Huang, H	2020	Sureste Fujian (China)	Establecer intervalos de referencia de 20 marcadores bioquímicos para niños basados en el suero de Fujian, China, en el sistema UniCel DxC 800	Descriptivo (corte transversal)	No ayuno Sangre venosa -3 cc Centrifuga después de reposo de 20 minutos Centrifuga 10 minutos	UniCel DxC 800 system, Beckman Coulter Company, USA	1.980	Niños de Xamen, Zhangzhou, Quanzhou, área de Longyan 29 días a 12 años
Zhou 2019	Establishment and Verification of Sex- and Age-Specific Serum Electrolyte Reference Intervals in Healthy Han Children in Changchun, Northeastern China	Qi Zhou, 1 Xin Li, 2 Yanan Jia, 3 Wenjia Guo, 3 Baojie Guan, 4 and Jiancheng Xu	2019	Changchun (China)	Establecer intervalos de referencia de suero pediatría K, Na, Cl, Ca y P para niños sanos en la población Han en Changchun, China	Descriptivo (corte transversal)	Ayuno 8 horas Toma de muestra en la mañana 30 minutos a temperatura ambiente Procesadas dentro de 2 horas	Hitachi 7600-210 (Hitachi High-Technologies, Tokyo, Japan)	1.391	Niños sanos de Changchun Edad: 2 - <19 años Relación H:M=1:1,15
Buchanan 2015	Establishment of biochemistry reference values for healthy Tanzanian infants, children and adolescents in Kilimanjaro Region	Buchanan, A. M. Fortio, S. P. Omendi, M'W Cunningham, C. K. Crump, J. A.	2015	Kilimanjaro (Tanzania-Africa)	Establecer intervalos de referencia bioquímicos comunes para lactantes, niños y adolescentes que viven en la región del Kilimanjaro	Descriptivo (corte transversal)	Punción venosa 4-10 cc Extracción: 8 am - 12 pm Procesamiento dentro de las 2 horas de la extracción	Cobas Integra 400 plus (Roche Diagnostics, Germany)	619	Niños del norte de Tanzania Edad: 1 mes - 19 años
Burrill 1990	Pediatric Reference Intervals for 19 Biologic Variables in Healthy Children	Burrill, m. Stockbauer, j. Forsman, r. Olford, k. Bergshtain, e. Smithson, w.	1990	Chica Mayo (Rochester - Minnesota - EU)	Definir intervalos de referencia específicos por edad y sexo para 19 variables biológicas en suero de niños sanos, de 1 a 22 años de edad, utilizando un equipo de laboratorio común	Descriptivo (corte transversal)	Venopunción 7:00 - 9:00 am Cantidad: 6 - 20 cc según la edad Después de la recolección se permitió que la sangre se coagulara a temperatura ambiente (30 a 45 minutos) y se centrifugó por 10 minutos	Instrumento: American Monitor Parallel Metodología: Fosfolungstato	545	Hijos de empleados de Clínica Mayo
Ridefelt 2012	Population-based pediatric reference intervals for general clinical chemistry analytes on the Abbott Architect c8200 instrument	Ridefelt, P. Aldrimer, M. Röddö, P.-O. Nilsson, F. Jansson, L. Gustafsson, J. Hellberg, D.	2012	Región de Falun - Centro de Suecia.	Establecer intervalos de referencia pediátrica basados en el instrumento Abbott Architect c8200	Descriptivo (corte transversal)	Venopunción. No ayuno Recolección en tubo K2EDTA y 3 tubos de suero. Se centrifugó dentro de las 3 horas de recolección. Suero se almacenó a -70°C	Abbott Architect c8200 (Abbott Park, IL, USA). Método: Absorbancia, Unión compleja	688	343 mujeres y 345 hombres Mayoría origen caucásico
Hilsted 2013	Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties	Hilsted, L., Rustad, P., Akgjaede, L., Sørensen, K., & Juul, A.	2013	Copenhague - Dinamarca	Establecer intervalos de referencia para 21 propiedades bioquímicas comunes en niños daneses	Descriptivo (corte transversal)	No ayuno entre 08:30 y 13:00 horas A temperatura ambiente por menos de 2 h Almacenada a -20°C por 6 meses	Modular® ANALYTICS P/ISE-system (ROCHE Diagnostics, Mannheim, GmbH).	1.429	596 niños de 5.8 a 20 años; 825 niñas de 5.6 a 20 años
Manning 2011	Reference Intervals for Common Laboratory Tests in Melanesian Children	Manning, L. Laman, M. Townsend, M. A. Chubb, S. P. Siba, P. M. Mueller, I. Davis, T. M. E.	2011	Papua Nueva Guinea	Obtener intervalos de referencia normales para una serie de pruebas de laboratorio para niños melanesios aparentemente sanos y compararlos con los intervalos de referencia publicados para niños de países occidentales y África.	Descriptivo (corte transversal)	5 ml de sangre venosa Plasma almacenado a -70°C	Elcysys 2010, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany en Cobas Integra 800 platform (Roche Diagnostics)	327	Niños melanesios Edad 1 - 10 años
Marwah 2010	Reference intervals of serum calcium, ionized calcium, phosphate and alkaline phosphatase in healthy Indian school children and adolescents	Marwah, R. K. Khadgawat, R. Tandon, N. Kanwar, R. Naring, A. Sastry, A. Bhadra, K. Kalavani, M.	2010	Dehli (India)	Desarrollar un intervalo de referencia específico por edad y sexo de calcio sérico total, calcio ionizado, fosfatos inorgánicos y fosfatasa alcalina en niños indios sanos en el grupo de edad de 6 a 17 años	Descriptivo (corte transversal)	Las muestras en ayunas que se recolectaron entre las 8 am y las 9 am de 100 niños en un día se analizaron el mismo día	Hitachi 902 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Método: Fosfolungstato.	3.327	6 a 17 años (1707 niños; 1.620 niñas) con una proporción de hombres a mujeres de 1,05:1.



Shaw 2014	Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: A comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children	Shaw, J. L., Cohen, A., Konforte, D., Binesh-Manavati, T., Colantonio, D. A., & Adeli, K	2014	Toronto (Canada)	Comparar los intervalos de referencia pediátricos calculados utilizando datos de pacientes hospitalarios con los calculados utilizando muestras recolectadas de niños sanos en la comunidad como parte del estudio CALIPER	Descriptivo (corte transversal)	Muestras CALIPER Muestras de suero Almacenadas a -80°C 0 a 1 año: 3.5cc 1 a 11 años: 7cc 11 a 19 años: 10.5cc No ayuno	Ortlio VITROS 5600	477	Muestra CALIPER pero con cálculo de intervalos de referencia según método de Hoffmann
Dosoo 2014	Biochemical and hematologic parameters for children in the middle belt of Ghana	Dosoo, D. K., Asante, K. P., Kayan, K., Adu-Gyasi, D. Oso-Kwakye, K., Mahama, E. Danso, S. Amengsang-Elego, S., Blison, P. Koram, K. A., Owusu-Agyei, S	2014	Kintampo (Ghana)	Establecer valores de referencia específicos por edad y sexo para niños en el cinturón medio de Ghana.	Descriptivo (corte transversal)	Venopunción 5 ml. Tubo con gel separador de suero. Muestras se dejaron coagular durante al menos 60 minutos y se centrifugó. El suero se analizó dentro de las 24 horas después de la recolección. Si la prueba se retrasó, el suero se almacenó congelado a -80 ° C y sometido a un solo ciclo de congelación -descongelación en el momento del análisis.	Vitalab Selectra E Clinical Chemistry Analyzer (Vital Scientific, Dieren, The Netherlands). Método: Fosfolobulato.	1,442	Edad: 6 meses - 17 años
Nakano 2018	Current Vitamin D Status in Healthy Japanese Infants and Young Children	Nakano, S., Suzuki, M., Minowa, K., Hirai, S., Takubo, N. Ishijima, M. Sakamoto, Y. Ishijima, M. Hoshino, E. Tokita, A. Shimizu, T.	2018	Shizuoka y Tokio (Japan)	Caracterizar los valores séricos de 25-HidroxiVitamina D (25OH-D) en niños japoneses de 46 meses de edad.	Descriptivo (corte transversal)	Procesadas dentro de las 2 horas siguientes a la recolección	Procesados en la institución, precisión garantizada por la sociedad japonesa de aparatos de laboratorio clínico	290	290 niños de 0 a 46 meses de zona urbana o rural 166 hombres 124 mujeres
Cheng 1979	Microchemical analysis for 13 constituents of plasma from healthy children	Cheng, M. H., Lipsey, A. I., Blanco, V., Wong, H. T. Spiro, S. H.	1979	Los Angeles (E.U)	Estimación de valores normales para 13 componentes químicos del plasma de niños sanos	Descriptivo (corte transversal)	Punción capilar. No se calentó el sitio de punción. Aproximadamente se extrajo 1 cc de muestra. No ayuno . Tiempo de recolección y procesamiento de la muestra mínimo 12 horas.	Abbott ABA-100 Bichromatic Analyzers (Abbott Diagnostics, Dallas, TX 75247). Método: Fosfolobulato reducido	837	Edad: 1 mes a 16 años. Niños que visitaron Childrens Hospital de Los Angeles y estudiantes de escuelas parvularias del área de Los Angeles
Bailey 2014	Pediatric Within-Day Biological Variation and Quality Specifications for 38 Biochemical Markers in the CALIPER Cohort	Bailey, D., Bevilacqua, V., Colantonio, D. A. Pasc, M. D., Perumal, N., Chan, M. K., Adeli, K	2014	Toronto (Canada)	Evaluar la variación biológica a corto plazo (8 h), de 38 análisis químico, lípidos, enzimas y proteínas, en una población pediátrica de 29 niños sanos 4 a 18 años de edad	Análitico (corte transversal)	Muestras tomadas: 8 horas de ayuno 4 muestras con 2.5 horas de intervalo Mañana en ayunas Media mañana después de desayuno Dentro de 2 horas después de almuerzo Tarde Todas en tubos con gel separador y almacenadas a -80°C	Cobas Integra 400 (Roche)	29	4 - 18 años 13 hombres, 16 mujeres Sanos
Wang 2017	Reference and Influential Factors of Serum Bone Markers in Chinese Adolescents	Wang, Xinyi Liu, Lichao Li, Ping Ma, Jie Jang, Ranhua Wang, Rennee Li, Ling Guan, Haxia	2017	Anshan, nordeste de China	Comprender los rangos de referencia de los marcadores óseos en adolescentes	Análitico (corte transversal)	Muestra ayunas. (5-10 ml) de cada sujeto entre 7:00 am y 9:00 am. Separación del suero dentro de las primeras 2 horas posteriores a la recolección. Se almacenaron alícuotas de suero a -80 ° C hasta que se realizaron las pruebas	Roche P-modular automated analyzer (Roche, Germany)	174	Adolescentes 82 niños y 92 niñas
Amaud 1973	Serum Parathyroid Hormone and Blood Minerals: Interrelationships in Normal Children	Amaud, S., Goldsmith, R., Stickler, G., McCall, J., Amaud, C.	1973	Rochester, Minnesota (USA)	Determinar el rango normal y la variación de la PTH sérica y de los minerales que influyen en su secreción en condiciones de estado estacionario en los niños.	Descriptivo (corte transversal)	10 - 15ml con torniquete Entre 7:30 y 9:00 am Tomada con jeringa y depositada en vacuálamer	Determinado por el método de Young modificado por precipitación manual de tricloroacético al 10% antes de la determinación del Auto analizador	120	120 niños sanos, 116 caucásicos y 4 afroamericanos
Colantonio 2012	Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children	Colantonio, David A., Kyriakopoulou, Lianna, Chan, Man Khun, Daly, Caitlin H., Brinc, Davor, Venner, Allison A. Pasic, Maria D. Ambruster, David, Adeli, Khosrow	2012	Toronto (Canada)	Estratificación por edad y sexo de intervalos de referencia para 40 marcadores bioquímicos séricos en el analizador Abbott ARCHTECT c8000.	Descriptivo (corte transversal)	Muestras se recogieron en tubos separados. Las muestras de sangre fueron centrifugadas y separadas y almacenadas en alícuotas dentro de las 4 h posteriores a la recolección; todas las alícuotas de suero se mantuvieron congeladas a -80 ° C hasta el momento del ensayo.	Abbott ARCHTECT c8000	2,188	Muestra CALIPER Grupos étnicos: Caucásicos (canadienses de ascendencia europea nacido en Canadá o ambos padres originarios de países europeos occidentales), asiáticos orientales (chinos y otros países del este de Asia) y del sur de Asia (India o Bangladesh). Edad Rn a 18 años



D'Isa 2016	Estimación del intervalo de referencia de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricos en población pediátrica utilizando una base de datos por el método de Hoffmann modificado	G. D'Isa, C. Chielli, C. Tau, G. Viterbo, M. Rubinstein, E. Chalé	2016	Buenos Aires (Argentina)	Establecer el IR para Ca, P y FAL (utilizando el procedimiento recomendado por la IFCO) en nuestra población pediátrica	Descriptivo (corte transversal)	Resultados de un año de la base de datos del hospital de sujetos entre 0 y 18 años	Cobas 6000-501 de Roche	1.479	1 a 30 días (n = 18), de 31 a 365 días (n = 948), de 1 a 3 años (n = 2.490), de 4 a 6 años (n = 2.165), de 7 a 9 años (n = 2.281), de 10 a 12 años (n = 2.435), de 13 a 15 años (n = 2.786) y de 16 a 18 años (n = 1.687)
Easley 2013	GLS-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort	Easley, Matthew P. Cohen, Ashley H. Colantonio, David A. Chan, Man Khun Manasi, Tina Binsh, Randell, Edward, Delvin, Edgard Cousineau, Jocelyne, Grey, Vijayakm, Greenway, Donald, Meng, Qing H, Jung, Benjamin, Bhuiyan, Jalaluddin, Seccombe, David Adeli, Khosrow	2013	Toronto (Canada)	Ampliar el alcance de esta base de datos a ensayos bioquímicos de otros fabricantes importantes, lo que permite una aplicación mucho más amplia de la base de datos CALIPER	Descriptivo (corte transversal)	Muestras CALIPER Muestras de suero Almacenaje a -80°C Rn a 19 años: 3.5cc 0 a 1 año: 3.5cc 1 a 11 años: 7cc 11 a 19 años: 10.5cc No ayuno	Ortho Vitros 5600, Roche Cobas 6000 y Siemens Vista 1500	200	Muestra CALIPER, Grupos étnicos: Caucásicos (canadienses de ascendencia europea nacido en Canadá o ambos padres originarios de países europeos occidentales), asiáticos orientales (chinos y otros países del este de Asia) y del sur de Asia (India o Bangladesh), Edad Recién nacidos a 18 años
Abou 2015	CLSI-based transference of CALIPER pediatric reference intervals to Beckman Coulter AU biochemical assays	Abou El-Hassan, Mohamed, Stosnov, Alexandra Araujo, Petra A.T, Sadeghieh, Tara, Chan, Man Khun, Chen, Yurqi, Randell, Edward, Neuwesteeg, Michelle Adeli, Khosrow	2015	Toronto (Canada)	Transferir los intervalos de referencia CALIPER del Abbott ARCHITECT a los ensayos de Beckman Coulter AU	Descriptivo (corte transversal)	Muestras CALIPER Muestras de suero Almacenaje a -80°C Rn a 19 años: 3.5cc 0 a 1 año: 3.5cc 1 a 11 años: 7cc 11 a 19 años: 10.5cc No ayuno	Beckman Coulter AU Systems (at Beckman Coulter, Brea, California), U	200	Población CALIPER
Higgins 2016	Transference of CALIPER pediatric reference intervals to biochemical assays on the Roche cobas 6000 and the Roche Modular P	Higgins, V. Chan, M.K, Neuwesteeg, M. Hoffman, B Bombarg, I. L. Gornall, D. Randell, E. Adeli, K	2016	Toronto (Canada)	Realizar transferencia y verificación para 52 ensayos bioquímicos en el Roche cobas 6000 y el Roche Modular P.	Descriptivo (corte transversal)	Muestras CALIPER Muestras de suero Almacenaje a -80°C Rn a 19 años: 3.5cc 0 a 1 año: 3.5cc 1 a 11 años: 10.5cc No ayuno	Roche Modular P (at Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario),	200	Población CALIPER
Adeli 2015	Biochemical Marker Reference Values across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages: Establishment of Robust Pediatric and Adult Reference Intervals on the Basis of the Canadian Health Measures Survey	Adeli, K, Higgins, V, Neuwesteeg, M, Raizman, J E, Chen, Y, Wong, S L, Blais, D	2015	Toronto (Canada)	Presentar valores de referencia completos para 24 biomarcadores químicos de rutina y mostrar las fluctuaciones en la concentración que ocurren con el desarrollo biológico y fisiológico en un amplio rango de edad.	Descriptivo (corte transversal)	Muestras recolectadas por fibrolomistas certificados en tubos separadores de suero o tubos de fluoruro, luego centrifugado para separar suero / plasma. Todas las muestras de sangre se centrifugaron dentro de las 2 horas siguientes a la recolección, luego se dividieron en alícuotas inmediatamente y se almacenaron en el laboratorio del centro de examen móvil en el refrigerador o en el congelador, dependiendo de la prueba.	Vitros 5600 FS analyzer (Ortho Clinical Diagnostics)	3.000	Grupos de 1000 pacientes (500 hombres y 500 mujeres) para rangos de edad de 3-5 años, 6-11 años y 12-19 años
Chan 2009	Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): Pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT c8200	Chan, Man Khun, Seiden-Long, Iside, Ayekin, Mujdat Quinn, Frank, Ravalico, Tricia, Ambruster, David Adeli, Khosrow	2009	Toronto (Canada)	Establecer intervalos de referencia específicos por edad y sexo para 39 analitos en un analizador de inmunoensayo y química clínica integrado.	Descriptivo (corte transversal)	Muestras de suero. No en ayunas. Se dejaron coagular por 20 minutos antes de centrifugar. Se dejaron congelar y almacenadas a -80°C hasta el momento de la prueba	Abbott ARCHITECT c8200 integrated system (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL)	753	Niños RN a 18 años . Población CALIPER. Niños que asistieron a clínicas ambulatorias (odontología, ortopedia y plástica congénita)

Muestra CALIPER: Grupos étnicos: Caucaásicos (canadienses de ascendencia europea nacido en Canadá o ambos padres originarios de países europeos occidentales), asiáticos orientales (chinos y otros países del este de Asia) y del sur de Asia (India o Bangladesh), Edad Recién nacidos a 18 años. Muestras de suero

**Tabla 3.** Resultados de estudios agrupados

<b>Recien nacidos</b>	<b>n</b>	<b>Limite inferior (P2.5)</b>	<b>Limite superior (P97.5)</b>	<b>Sexo</b>
Lockitch,1988	50	4,65	14,415	H+M
D'Isa, 2016	18	4	7,3	H+M
Tola muestras	68			
<b>1 mes a &lt; 1 años</b>	<b>n</b>	<b>Limite inferior (P2.5)</b>	<b>Limite superior (P97.5)</b>	<b>Sexo</b>
Zhu, 2020	144	5,041*	6,88	H+M
Buchanan, 2015	122	4,836	7,409	H+M
Ridefelt, 2012	39	5,084	6,603	H+M
Cheng, 1979 <sup>(1)</sup>	103	4,2	7	H+M
D'Isa, 2016	948	4,2	6,7	H+M
Chan, 2009	129	4,774	7,812	H+M
Total muestras	1485			
(1) Incluye edad 0-2 años.				
<b>1 año a &lt; 6 años</b>	<b>n</b>	<b>Limite inferior (P2.5)</b>	<b>Limite superior (P97.5)</b>	<b>Sexo</b>
Lockitch,1988 <sup>(1)</sup>	88	3,941*	12,211*	H+M
Zhu, 2020	1976	4,551*	6,586*	H+M
Zhou, 2019	753	4,161*	5,982*	H+M
Buchanan, 2015	122	4,03	6,386	H+M
Burritt, 1990	43	4,3	5,4	H
Ridefelt, 2012 <sup>(2)</sup>	279	4,185	6,293	H+M
Manning, 2011	369	4,009*	6,386*	H+M
Dosoo, 2014 <sup>(3)</sup>	459	3,906	6,975	H+M
Cheng, 1979	136	3,5	6,8	H+M
D'Isa, 2016	4655	3,806*	5,860*	H+M
Chan, 2009	155	4,433	6,789	H+M
Total muestras	9035			
(1) Incluye edad 6 años, (2) incluye edad 7 años, (3) Incluye edad 6 meses.				
<b>6 años a &lt; 13 años</b>	<b>n</b>	<b>Limite inferior (P2.5)</b>	<b>Limite superior (P97.5)</b>	<b>Sexo</b>
Lockitch,1988 <sup>(1)</sup>	207	3,556*	11,018*	H+M
Zhu, 2020	2764	4,372*	6,409*	H+M
Zhou, 2019	497	4,066*	5,795*	H+M
Buchanan, 2015 <sup>(3)</sup>	121	3,72	5,89	H+M
Burritt, 1990 <sup>(2)</sup>	275	3,825*	5,316*	H+M
Jagarinec, 1998 <sup>(1)</sup>	619	3,441	5,363	H+M
Ridefelt, 2012	155	3,733*	5,948*	H+M
Hilsted, 2013 <sup>(2)</sup>	1729	3,381*	5,283*	H+M
Marwaha, 2010	1467	3,638*	5,182*	H+M
Dosoo, 2014 <sup>(3)</sup>	477	3,193	5,704	H+M
Cheng, 1979	230	3	6	H+M
D'Isa, 2016	4716	3,696*	5,548*	H+M
Chan, 2009	134	3,782	6,2	H+M
Total muestras	13391			
(1) Incluye edad de 13 años, (2) Incluye edad de 5 y 13 años, (3) incluye edad de 5 años.				

\* Promedio ponderado de las variables que fueron reportadas de forma independiente.

<b>HOMBRES 13 años a &lt; 20 años</b>	<b>n</b>	<b>Limite inferior (P2.5)</b>	<b>Limite superior (P97.5)</b>	<b>Sexo</b>
Zhu, 2020	757	3,841*	5,859*	H
Zhou, 2019	85	3,401*	5,780*	H
Buchanan, 2015	121	2,852	5,549	H
Burritt, 1990	62	3,332*	5,048*	H
Ridefelt, 2012	95	2,914	5,58	H
Hilsted, 2013	163	2,647*	5,193*	H
Marwaha, 2010	914	3,323*	4,949*	H
Dosoo, 2014	161	2,945	5,549	H
Cheng, 1979 <sup>(1)</sup>	82	2,5	5	H
Chan, 2009	35	2,666	5,363	H
Total muestras	2475			
(1) Incluye edad de 12 años.				
<b>MUJERES 13 años a &lt; 20 años</b>	<b>n</b>	<b>Limite inferior (P2.5)</b>	<b>Limite superior (P97.5)</b>	<b>Sexo</b>
Zhu, 2020	757	3,764*	5,459*	H
Zhou, 2019	56	3,572*	4,936*	H
Buchanan, 2015	123	2,697	5,673	H
Burritt, 1990	56	3,321*	4,810*	H
Ridefelt, 2012	120	2,914	5,053	H
Hilsted, 2013	211	2,232	4,634*	H
Marwaha, 2010	946	3,242*	4,704*	H
Dosoo, 2014	127	2,976	5,115	H
Cheng, 1979 <sup>(1)</sup>	69	2,5	5	H
Chan, 2009	147	3,286	4,991	H
Total muestras	2612			
(1) Incluye edad de 12 años.				

\* Promedio ponderado de las variables que fueron reportadas de forma independiente.

**Tabla 4. Mediana de P2.5 y P97.5 por grupo etario**

<b>Grupo etario</b>	<b>Mediana del Percentil 2.5</b>	<b>Margen de error IC 95%</b>
<b>1 mes a &lt; 1 año</b>	4,81	4,2-5,06
<b>1 año a &lt; 6 años</b>	4,03	3,91-4,3
<b>6 años a &lt; 13 años</b>	3,70	3,42-3,79
<b>HOMBRES 13 años a &lt; 20 años</b>	2,93	2,66-3,35
<b>MUJERES 13 años a &lt; 20 años</b>	3,11	2,64-3,39

<b>Grupo etario</b>	<b>Mediana del Percentil 97.5</b>	<b>Margen de error IC 95%</b>
<b>1 mes a &lt; 1 año</b>	6,94	6,7-7,61
<b>1 año a &lt; 6 años</b>	6,39	5,99-6,8
<b>6 años a &lt; 13 años</b>	5,80	5,35-6,05
<b>HOMBRES 13 años a &lt; 20 años</b>	5,46	5,04-5,64
<b>MUJERES 13 años a &lt; 20 años</b>	5,00	4,78-5,22

Se realizó una búsqueda amplia, no limitada por año de publicación o países de estudio y se incluyó población CALIPER<sup>32</sup> que introduce diferentes grupos étnicos lo que permite tener una variabilidad en la población y mayor número de muestras para cada grupo etario.

Sin embargo, se desconoce si hay superposición entre las muestras de población CALIPER medidas con diferente equipo para cada grupo de edad. Se debe reconocer que se excluyeron estudios de diferente lengua al español, portugués e inglés lo que podría haber ocasionado la omisión de estudios para nuestra revisión y podrían modificar los resultados finales.

Al realizar la evaluación de calidad e introducir a nuestra revisión únicamente estudios con validez interna y calidad global en su mayoría alta se procuró minimizar los sesgos y el efecto de confusión; sin embargo, en cuanto al procesamiento de las muestras y equipos usados de algunos estudios, la calidad es incierta ya sea por ausencia de información en la literatura, el año en el que se hizo el estudio original y poca información sobre el proceso de conducción del estudio o porque no se describió el equipo usado; lo que puede generar dudas sobre una adecuada medición de los niveles reportados en dichos estudios.

Adicionalmente se sabe que los niveles de fósforo cambian durante el día con un pico entre las 2-6 am y variaciones con la ingesta de comida y la actividad física<sup>2</sup>; por lo cual al agrupar los estudios sin tener en cuenta el tiempo de ayuno del niño, la hora de recolección de la muestra y la ingesta de ciertos alimentos son fuente de heterogeneidad que debe ser considerada en la interpretación de los resultados.

Desafortunadamente no fue posible realizar un metaanálisis dada la heterogeneidad de los estudios en cuanto a la forma de reportar las medidas de tendencia central, límite superior e inferior, las diferencias en la agrupación por edades y la ausencia en algunos artículos de datos sobre el tamaño de la muestra por edad que se estudió. Para poder aportar una medida de resumen de los datos se calcularon promedios ponderados según los grupos etarios ocasionando que algunos datos en definitiva no se pudieran ingresar o se ingresaran valores de edades cercanas, pero no exactos para ese grupo etario, esto podría generar sesgos de reporte.

Consideramos que estos resultados son una

aproximación estadística que podrían recomendarse en la práctica clínica dada la similitud que hay entre los valores que obtuvimos y los declarados en las guías para lactantes, preescolares y escolares.

Se requieren estudios adicionales en población adolescentes que puedan determinar si la diferencia hallada en esta revisión entre hombres y mujeres se mantiene. Se debe tener en cuenta que se pueden encontrar diferencias demográficas y nutricionales en la población colombiana que no fue incluida en ninguno de estos estudios y podría incidir en algunas variaciones de los valores de referencia. Por esta razón sería ideal realizar un estudio en población pediátrica colombiana o latinoamericana. También sería importante hacer estudios en neonatos dado que en este grupo etario no fue posible encontrar un número de estudios significativos para poder realizar una aproximación del límite superior e inferior, sabemos por los cambios fisiológicos en los recién nacidos que sus niveles de fósforo son más elevados que el resto de la población, pero faltan todavía estudios para poder dar unos niveles normales adecuados.

Se requiere una estandarización en el reporte de niveles séricos por grupos etarios para futuros estudios lo cual permitirá un mejor análisis y resumen de la información de los datos suministrados por cada estudio.

## CONCLUSIÓN

Los niveles séricos van disminuyendo con la edad asociado a los cambios fisiológicos propios del niño y sus variaciones con respecto a la dieta, medicamentos, actividad física, ciclo circadiano de la PTH y eventualmente el desarrollo puberal. Los rangos de los valores encontrados fueron, en lactantes de 4,81 a 6,94 mg/dl, preescolares 4,03 a 6,39 mg/dl, escolares 3,70 a 5,88 mg/dl, adolescentes hombres 2,93 a 5,46 mg/dl, adolescentes mujeres 3,11 a 5 mg/dl mediante una aproximación estadística luego de la revisión sistemática de la literatura.

## Agradecimientos

Agradecimiento al grupo de laboratorio clínico de Hospital Universitario San Ignacio, grupo de bioestadística de la Pontificia Universidad Javeriana liderado por el Dr Martín Alonso Rondón Sepúlve-



da y asesoramiento del Dr Miguel Leonardo León Méndez, estudiante de maestría en bioestadística. Libia Fuentes profesional de servicios especializados de la Pontificia Universidad Javeriana y a la Dra María Manuela Sierra Bretón, médico general de la Pontificia Universidad Javeriana, por su colaboración en segundo revisor.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology*. 2009;24(1):17-25.
2. Yu GC, Lee DBN. Clinical disorders of phosphorus metabolism. *West J Med*. 1987;147(5):569-76.
3. Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74.
4. Ciapponi A. Artículo Especial : Guía de lectura crítica de estudios observacionales en epidemiología ( primera parte ) Critical appraisal guide of observational studies in epidemiology ( first part ). Evidencia Actual en la práctica ambulatoria [Internet]. 2010;13(4):135-40.
5. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V, Soukakos P, Papadopoulou ZL, Challa A. Vitamin D: A necessity for children and adolescents in Greece. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2005;77(6):348-55.
6. Higgins V, Woroch A, Chan MK, Adeli K. Caliper pediatric reference intervals for biochemical assays on ortho vitros 5600 chemistry system. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2017;55:S1073.
7. Wang X, Liu L, Li P, Ma J, Jiang R, Wang R, et al. Reference and Influential Factors of Serum Bone Markers in Chinese Adolescents. *Sci Rep*. 2017;7.
8. Estey MP, Cohen AH, Colantonio DA, Chan MK, Marvasti TB, Randell E, et al. CLSI-based transference of the CALIPER database of pediatric reference intervals from Abbott to Beckman, Ortho, Roche and Siemens Clinical Chemistry Assays: Direct validation using reference samples from the CALIPER cohort. *Clin Biochem* [Internet]. 2013;46(13-14):1197-219.
9. Abou El Hassan M, Stoianov A, Araújo PAT, Sa-deghieh T, Chan MK, Chen Y, et al. CLSI-based transference of CALIPER pediatric reference intervals to Beckman Coulter AU biochemical assays. *Clin Biochem* [Internet]. 2015;48(16-17):1151-9.
10. Higgins V, Chan MK, Nieuwesteeg M, Hoffman BR, Bromberg IL, Gornall D, et al. Transference of CALIPER pediatric reference intervals to biochemical assays on the Roche cobas 6000 and the Roche Modular P. *Clin Biochem* [Internet]. 2016;49(1):139-49.
11. Cheng MH, Lipsey AI, Blanco V, Wong HT, Spiro SH. Microchemical analysis for 13 constituents of plasma from healthy children. *Clin Chem* [Internet]. 1979;25(5):692-8.
12. Lockitch G, Halstead AC, Albersheim S, MacCallum C, Quigley G. Age- and sex-specific pediatric reference intervals for biochemistry analytes as measured with the Ektachem-700 analyzer. *Clin Chem*. 1988 Aug;34(8):1622-5.
13. Lockitch G, Halstead AC, Quigley G, MacCallum C. Age- and sex-specific pediatric reference intervals: Study design and methods illustrated by measurement of serum proteins with the Behring LN Nephelometer. *Clin Chem*. 1988;34(8):1618-21.
14. Ridefelt P, Aldrimer M, Rödöö P-O, Niklasson F, Jansson L, Gustafsson J, et al. Population-based pediatric reference intervals for general clinical chemistry analytes on the Abbott Architect ci8200 instrument. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 2012;50(5):845-51.
15. Dosoo DK, Asante KP, Kayan K, Adu-Gyasi D, Osei-Kwakye K, Mahama E, et al. Biochemical and hematologic parameters for children in the middle belt of Ghana. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2014;90(4):767-73.
16. Buchanan AM, Fiorillo SP, Omondi MW, Cunningham CK, Crump JA. Establishment of biochemistry reference values for healthy Tanzanian infants, children and adolescents in Kilimanjaro Region. *Trop Med Int Heal* [Internet]. 2015;20(11):1569-77.
17. Jagarinec N, Flegar-Mestrić Z, Surina B, Vrhovski-Hebrang D, Preden-Kereković V. Pediatric reference intervals for 34 biochemical analytes in urban school children and adolescents. *Clin Chem Lab Med*. 1998 May;36(5):327-37.
18. Hilsted L, Rustad P, Aksglæde L, Sorensen K, Juul A. Recommended Nordic paediatric reference intervals for 21 common biochemical properties. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2013;73(1):1-9.
19. D'Isa G, Chilelli C, Tau C, Viterbo G, Rubinstein M, Chaler E. Estimación del intervalo de referencia de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricos en po-

- blación pediátrica utilizando una base de datos por el método de Hoffmann modificado. *Med infant* [Internet]. 2016;23(1):8-12.
20. Chan MK, Seiden-Long I, Aytekin M, Quinn F, Ravalico T, Ambruster D, et al. Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Interval Database (CALIPER): Pediatric reference intervals for an integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer, Abbott ARCHITECT ci8200. *Clin Biochem* [Internet]. 2009;42(9):885-91.
  21. Zhu X, Wang K, Zhou Q, Guo W, Jia Y, Xu J. Age-And Sex-Specific Pediatric Reference Intervals of Serum Electrolytes in Jilin Province of China Using the A Priori Approach. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2020;154(5):708-20.
  22. Zhou Q, Li X, Jia Y, Guo W, Guan B, Xu J. Establishment and verification of sex- And age-specific serum electrolyte reference intervals in healthy han children in Changchun, Northeastern China. 101155/2019/8282910 [Internet]. 2019;2019.
  23. Burritt Mf, Slockbower Jm, Forsman Rw, Offord Kp, Bergstrahl Ej, Smithson Wa. Pediatric Reference Intervals for 19 Biologic Variables in Healthy Children. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1990;65(3):329-36.
  24. Nakano S, Suzuki M, Minowa K, Hirai S, Takubo N, Sakamoto Y, et al. Current vitamin D status in healthy Japanese infants and young children. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* [Internet]. 2018;64(2):99-105.
  25. Shaw JL V, Cohen A, Konforte D, Binesh-Marvasti T, Colantonio DA, Adeli K. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: A comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. *Clin Biochem* [Internet]. 2014;47(3):166-72.
  26. Adeli K, Higgins V, Nieuwesteeg M, Raizman JE, Chen Y, Wong SL, et al. Biochemical marker reference values across pediatric, adult, and geriatric ages: Establishment of robust pediatric and adult reference intervals on the basis of the Canadian health measures survey. *Clin Chem* [Internet]. 2015;61(8):1049-62.
  27. Colantonio DA, Kyriakopoulou L, Chan MK, Daly CH, Brinc D, Venner AA, et al. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: A caliper database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem*. 2012;58(5):854-68.
  28. Bailey D, Bevilacqua V, Colantonio DA, Pasic MD, Perumal N, Chan MK, et al. Pediatric within-day biological variation and quality specifications for 38 biochemical markers in the CALIPER cohort. *Clin Chem* [Internet]. 2014;60(3):518-29.
  29. Warady, B. Secker D. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3).
  30. Camblor CF, Hijosa MM. Enfermedad Renal Crónica En La Infancia. Diagnóstico Y Tratamiento. *Protoc Nefrol la AEP*. 2014;385-401.
  31. Malgor, L. Valsecia M. *Farmacología médica volumen 2*. 2019.
  32. Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, White-Al Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: A CALIPER white paper. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2017;54(6):358-413. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2017.1379945>

# INCIDENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE LA LESIÓN RENAL AGUDA en los pacientes entre 1 mes y 16 años ingresados a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario San Ignacio

David Alberto Patarroyo Velásquez MD<sup>1a</sup>, Mariangel Castillo Arteaga MD<sup>b</sup>, Adriana Patricia Bohórquez Peñaranda MD MSc<sup>c</sup>, César Augusto Zuluaga Orrego MD MSc<sup>d</sup>

---

## RESUMEN

### Introducción

La lesión renal aguda afecta a un gran número de pacientes hospitalizados, tiene un impacto tanto a corto como a largo plazo e influye de forma importante en la morbimortalidad.

### Objetivo

Determinar y caracterizar la incidencia de lesión renal aguda en pacientes entre 1 mes a 16 años ingresados a cuidado intensivo del Hospital Universitario San Ignacio.

### Metodología

Se realizó un estudio de cohorte definiendo la lesión renal aguda por criterios KDIGO. Los casos correspondieron a todos los ingresos a cuidado intensivo que presentaron el evento durante su hospitalización teniendo como criterios de exclusión lesión renal aguda o crónica reportada por historia clínica o por resultados de laboratorio al ingresar a la UCI y los pacientes con trasplante renal.

La población a riesgo fue el total de hospitalizados (183 pacientes). Se calculó el índice de angina renal al

- 
- Pediatra Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, carrera 7 No 40-62, Bogotá, Colombia. d\_patarroyo@javeriana.edu.co <https://orcid.org/0000-0003-0265-625X>
  - Nefróloga pediatra Hospital Universitario San Ignacio, carrera 7 No 40-62 Bogotá, Colombia. mayicastillo25@hotmail.com
  - Psiquiatra general, master en epidemióloga clínica Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, carrera 7 No 40-62, Bogotá, Colombia. abohorquez@javeriana.edu.co <https://orcid.org/0000-0002-6880-6516>
  - Intensivista pediatra, master en educación Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, carrera 7 No 40-62, Bogotá, Colombia. zuluagaocesara@javeriana.edu.co

**Correspondencia:** d\_patarroyo@javeriana.edu.co; dpatarroyo@gmail.com

ingreso y al tercer día de hospitalización como predictor de desarrollo de lesión renal aguda.

### Resultados

La incidencia de lesión renal aguda fue del 10,93 %. El 100 % de los pacientes requirió algún medicamento descrito como nefrotóxico. El 85 % de los pacientes requirió terapia diurética, 80 % soporte ventilatorio y 70 % soporte vasoactivo. Ningun paciente requirió terapia de reemplazo renal y ninguno falleció.

### Conclusiones

La incidencia de lesión renal aguda fue de 10,93 %. Esta entidad fue mayor en lactantes y en pacientes de sexo masculino, representó mayor tiempo de estancia, mayor requerimiento de ventilación mecánica y soporte vasoactivo.

### Palabras clave

*Lesión renal aguda, enfermedad renal, cuidado crítico, pediatría, cuidado intensivo, terapia de reemplazo renal.*

## ABSTRACT

### Background

Acute kidney injury affects a great number of hospitalized patients, has an impact in the short and long term, and influences morbidity and mortality.

### Objective

Determine and characterize the incidence of acute kidney injury in patients between 1 month and 16 years of age that were admitted to the intensive care unit (ICU) of Hospital Universitario San Ignacio.

### Methodology

A cohort study was executed, defining acute kidney injury with the KDIGO criteria. The cases correspond to all that were admitted to the ICU and developed the event during their hospital stay; exclusion criteria were acute or chronic kidney injury in medical history or determined by laboratory when being admitted to the ICU, and kidney transplant. The population at risk were all the hospitalized children (183 patients). The renal angina index was calculated upon admission and on the third day of hospitalization as a predictor of developing acute kidney injury.

### Results

The incidence of acute kidney injury was 10.93 %. 100 % of patients required some type of medicine described as nephrotoxic. 85 % of the patients required diuretic therapy, 80 % ventilatory support and 70 % vasoactive support. None of the patients required renal replacement therapy and none died.

### Conclusions

Incidence for acute renal injury was 10,93 %. This condition was more common in young infants and in male patients. Patients with this condition presented longer hospital stay and had more requirements regarding mechanical ventilation and vasoactive support.

### Keywords

Acute kidney injury, kidney disease, critical care, pediatrics, intensive care units, renal replacement therapy.

## INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda se constituye en una patología muy frecuente en el niño hospitalizado, teniendo una incidencia del 5 % en el paciente sin enfermedad crítica y hasta del 27 % en el paciente crítico siendo reconocida como una causa cada vez más común de morbilidad y mortalidad<sup>1</sup>.

Se describe como una serie de alteraciones renales que traen consigo un desequilibrio hidroelectrolítico y ha sido definida y estadiada con base en la creatinina sérica (valor más bajo en los tres meses previos) y el gasto urinario<sup>1</sup>.

Trae consigo un aumento en el tiempo de hospitalización, en la estancia en unidad de cuidado intensivo, en el requerimiento de ventilación mecánica y en la mortalidad, reportándose tasas hasta del 11 % cuando es requerido el uso de soporte renal<sup>2</sup>.

Con base en lo anterior surgió la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la incidencia y la caracterización de la lesión renal aguda en los pacientes entre 1 mes y 16 años ingresados a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario San Ignacio? dada la importancia de conocer no solo la incidencia de esta entidad en la institución si no también los factores predisponentes a presentarla encaminados a construir a futuro protocolos que permitan impactar positivamente en los desenlaces asociados.



Se obtuvo una incidencia de lesión renal aguda del 10,93 %, menor a la reportada en la literatura. El tiempo de estancia hospitalaria en días, la necesidad de terapia diurética, de soporte ventilatorio y de soporte vasoactivo fue mayor en los pacientes que desarrollaron esta entidad. Ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal y ninguno falleció.

## METODOLOGÍA

### Tipo de estudio

Estudio de cohorte retrospectivo.

### Población

Pacientes entre 1 mes y 16 años ingresados a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario San Ignacio.

### Criterios de selección

#### Criterios de inclusión

- Niños y niñas entre 1 mes y 16 años.
- Ingreso en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario San Ignacio de manera retrospectiva desde el 31 de enero de 2020 hasta completar la muestra establecida.

#### Criterios de exclusión

Pacientes con:

- Lesión renal aguda o crónica reportada en la historia clínica o por resultados de laboratorio al ingresar a la UCI.
- Post trasplante renal.

### Definición del caso y estimación de la incidencia de lesión renal aguda

Para este estudio se definió la lesión renal aguda por criterios KDIGO. Los casos correspondieron a todos los niños que ingresaron a la UCI y presentaron el evento durante su hospitalización en esta unidad. La población a riesgo fue el total de niños y niñas que ingresaron a la UCI libres de lesión renal aguda. Se calculó el índice de angina renal al ingreso a la UCI y al tercer día de hospitalización como predictor de desarrollo de la lesión renal aguda.

### Tamaño de la muestra y muestreo

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para calcular una proporción (incidencia) en una

población infinita. Lo anterior se realizó a partir de la fórmula mencionada por Jaykaran Charan y Tamoghna Biswas en el artículo "How to Calculate Sample Size for Different Study Designs in Medical Research".

Donde:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

En este caso, utilizamos un nivel de confianza del 95 % con la incidencia esperada del 14 %, según lo hallado en una revisión preliminar de las bases de datos del Hospital Universitario San Ignacio y la información de la literatura científica<sup>1,2,3</sup>. Definimos un error Absoluto: 5 %. Tamaño de la población: ∞. El tamaño de muestra obtenido fue de 183 pacientes.

El muestreo se realizó por conveniencia, es decir, hasta completar el tamaño determinado desde el 31 de enero de 2020 hacia atrás, lo cual se logró en el mes de mayo de 2019.

### Variables de estudio

Se clasificaron de acuerdo con los objetivos en variables sociodemográficas, variables clínicas y desenlaces. Lo anterior se presenta en las **Tablas 1 y 2**.

### Recolección de la información

Se hizo una identificación inicial a través de la revisión de historias clínicas de los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo pediátrico, libres de lesión renal aguda. En las evaluaciones siguientes se identificaron los casos de lesión renal aguda a través de la medición de creatinina sérica una vez ingresaron a la UCI y durante su estancia y seguimiento del gasto urinario según KDIGO.

Se revisaron las historias clínicas de todos los sujetos de investigación para identificar las variables clínicas de interés, los factores de riesgo asociados previo a su ingreso (administración de fármacos nefrotóxicos, comorbilidades) y los desenlaces en términos de estancia hospitalaria, necesidad de terapia de reemplazo renal, número de días de ventilación mecánica, estancia en unidad de cuidado intensivo, complicaciones extrarrenales, necesidad de diuréticos y de soporte vasoactivo y mortalidad. La revisión

de historias clínicas fue llevada a cabo por parte del investigador y se realizó de forma diaria enfocada en determinar el momento en que se desarrolló la lesión renal aguda. Una vez identificada la lesión renal aguda se realizó una revisión enfocada en el seguimiento de los siguientes desenlaces: número de días de ventilación mecánica, número de días de es-

tancia en la unidad de cuidado intensivo, necesidad de terapia de reemplazo renal, soporte vasoactivo y/o diuréticos y mortalidad.

El registro de la información fue llevado a cabo por parte del investigador principal de forma semanal en la base de datos REDCap. Se hizo manejo confidencial de la información.

**Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas**

Variable	Definición conceptual	Expresión	Escala de Medición
Edad	Años entre el día de nacimiento y la fecha de ingreso a UCI	# en años	De razón
Sexo	Condición genética en el momento del nacimiento relacionada con la diferenciación sexual	1. Femenino 2. Masculino	Nominal
Comorbilidades	Presencia de una o más enfermedades diferentes a la lesión renal aguda	0. Ninguna 1. Cardiopatía congénita 2. Hipertensión arterial 3. Diabetes mellitus 4. Neumonía 5. Gastroenteritis 6. Cáncer 7. Otras	Nominal
Estado nutricional	Interpretación de la información obtenida de estudios antropométricos y/o clínicos	1. Desnutrición aguda severa 2. Desnutrición aguda moderada 3. Riesgo de desnutrición aguda 4. Peso adecuado para la talla 5. Riesgo de sobrepeso 6. Sobrepeso 7. Obesidad 8. IMC adecuado para la edad 9. Riesgo de delgadez 10. Delgadez	Nominal
Medicamentos	Medicamentos administrados durante la estancia en UCI	1. Analgésicos 2. Antibióticos 3. Antihipertensivos 4. Medio de contraste 5. Quimioterapia	Nominal
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses	1. Sí 2. No	Nominal
Sitio de origen de referencia	Lugar de procedencia del paciente al ingresar a UCI	1. Domicilio 2. Urgencias 3. Hospitalización	Nominal
Tiempo al diagnóstico de lesión renal aguda	Período desde la fecha de ingreso a UCI hasta la fecha de confirmación de la lesión renal aguda	Tiempo en días	De razón

### Seguimiento

Se realizó seguimiento en primera instancia a la totalidad de la población de pacientes entre 1 mes a 16 años desde el momento de su ingreso a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario San Ignacio hasta el momento en el que desarrollaron la lesión renal aguda. Una vez establecida la lesión renal aguda se hizo seguimiento de los siguientes desenlaces: número de días de ventilación mecánica, número de días de estancia en la unidad de cuidado intensivo, necesidad de terapia de reemplazo renal, soporte vasoactivo y/o diuréticos, y mortalidad, hasta el momento de su egreso.

### Censuras

Los pacientes fueron censurados en caso de:

- Desarrollo de enfermedad renal crónica.
- Egreso de la UCIP por recuperación.
- Traslado a otra institución hospitalaria.
- Muerte por cualquier causa.

### Plan de análisis estadístico

Se hizo uso del software estadístico STATA en su versión 16 para analizar de forma descriptiva las características clínicas de los sujetos de investigación. Se caracterizaron las variables que pudieron estar relacionadas con la incidencia, para las variables categóricas se estimaron frecuencias absolutas y relativas y para variables numéricas previa aplicación del Test de Shapiro Wilk se estimaron medidas de

tendencia central y dispersión de acuerdo con su distribución. Se estimó la incidencia de lesión renal aguda definiendo como casos los niños que ingresaron a la UCI y presentaron el evento durante su hospitalización en esta unidad. La población a riesgo fue el total de niños y niñas hospitalizados en la UCI que ingresaron libres de lesión renal aguda.

## RESULTADOS

La población evaluada se dividió en 5 grupos etarios según lo propuesto por la Academia Americana de Pediatría: lactante menor, lactante mayor, preescolar, escolar y adolescente. El grupo etario con mayor número de pacientes correspondió al de lactante menor para un 36,07 % del total de la población (n= 66). La mediana de la edad fue de 2 años y el 59,56 % del total de la población correspondió al sexo masculino.

El 48,09 % (n= 88) de los pacientes presentaba comorbilidades y el 20,22 % (n= 37) tenía antecedente de hospitalización previa.

Se evaluó el estado nutricional teniendo en cuenta la clasificación antropométrica recomendada por la OMS para <5 años y ≥5 años. Con respecto al <5 años, 2,73 % (n= 5) presentaba desnutrición aguda severa, 2,73 % (n= 5) desnutrición aguda moderada, 17,49 % (n= 32) riesgo de desnutrición aguda y 35,52 % (n= 65) peso adecuado para la talla. Referente al estado nutricional de los pacientes con

**Tabla 2. Desenlaces**

	Definición conceptual	Expresión	Escala de medición
Estancia en cuidado intensivo	Días totales entre el ingreso y el egreso de UCI	# en días	De razón
Mortalidad	Muerte por cualquier causa durante su estancia en UCI	1. Sí 2. No	Nominal
Necesidad de diuréticos	Requerimiento de inicio de la terapia	1. Sí 2. No	Nominal
Necesidad de soporte vasoactivo	Requerimiento de inicio de la terapia	1. Sí 2. No	Nominal
Necesidad de terapia de reemplazo renal	Requerimiento de inicio de la terapia	1. Sí 2. No	nominal
Número de días de ventilación mecánica	Días totales entre el inicio y la suspensión de la terapia	# en días	De razón

edad  $\geq 5$  años, 18,03 % (n= 33) tenía un adecuado IMC para la edad, 3,28 % (n= 6) riesgo de delgadez, 2,73 % (n= 5) delgadez, 7,10 % (n= 13) riesgo de sobrepeso, 8,20 % (n= 15) sobrepeso y 2,19 % (n= 4) obesidad.

El 52,46 % (n= 96) del total de la población ingreso a cuidado intensivo pediátrico desde el servicio de urgencias, el 44,26 % (n= 81) desde el servicio de hospitalización y el 3,28 % (n= 6) desde su domicilio.

La mediana de estancia en cuidado intensivo pediátrico fue de 4 días (RIQ de 3 a 7 días). El 26,78 % (n= 49) del total de la población requirió durante su estancia terapia diurética, el 18,58 % (n= 34) soporte vasoactivo, el 23,50 % (n= 43) soporte ventilatorio y el 84,15 % (n= 154) algún tipo de medicamento descrito en la literatura como nefrotóxico. Ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal.

La incidencia puntual de lesión renal aguda en la población fue del 10,93 % IC 95 % (7,1-16,37) y la tasa de incidencia encontrada fue del 0,02312 casos, lo que equivale a 2,3 casos nuevos por cada 100 pacientes/día de observación, con un tiempo estimado de riesgo (estancia en UCIP) de 865 personas/días. El tiempo de desarrollo de lesión renal fue en un promedio de 2,3 días (DE 1,21 días). La proporción de casos positivos fue del 10,93 % (n=20).

Se aplicó el índice de angina renal al total de la población tras su ingreso a la unidad de cuidado intensivo teniendo en cuenta que un puntaje mayor a 8 predeciría el desarrollo de lesión renal aguda<sup>5</sup>. El 2,74 % de los pacientes (n= 5) presentó un índice de angina renal mayor a 8 y de estos el 100 % (n= 5) desarrolló la lesión.

Se aplicó nuevamente el índice de angina renal a las 72 horas a 132 pacientes teniendo en cuenta que 39 pacientes ya habían egresado de la unidad y 12 pacientes ya habían desarrollado lesión renal aguda. El 2,74 % de los pacientes (n= 5) presentó un índice de angina renal mayor a 8 y de estos el 100 % (n= 5) desarrolló la lesión.

El 50 % (n= 10) de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda tuvieron un índice de angina renal menor a 8 al ingreso y de estos el 70 % (n= 7) la desarrollaron en las primeras 48 horas.

Con respecto a la población libre de lesión renal aguda durante el seguimiento (n= 163) la mediana de tiempo en días de estancia hospitalaria fue de 4

(RIQ 3-6) y la media de tiempo en días de ventilación mecánica fue de 0,92 (DE 2,68).

En lo referente a la población que desarrolló lesión renal aguda durante el seguimiento (n= 20) la media de tiempo al diagnóstico fue de 2,3 días (1,21 DE). El 100 % (n= 20) de los pacientes requirió algún tipo de medicamento descrito en la literatura como nefrotóxico siendo el grupo más común el de analgésicos (n= 19), seguido del de antibióticos (n= 18). El 85 % (n= 17) de los pacientes requirió terapia diurética, el 80 % (n= 16) soporte ventilatorio y el 70 % (n= 14) soporte vasoactivo. La mediana de tiempo en días de estancia hospitalaria fue de 11 (RIQ 7-23 días) y la mediana de tiempo en días de ventilación mecánica fue de 5 (RIQ 3-7 días)

En nuestra cohorte ningún paciente requirió terapia de reemplazo renal y ningún paciente falleció.

A continuación, se resumen en la **Tabla 3** las principales características clínicas y los principales desenlaces de la población libre de lesión renal aguda y de la población con lesión renal aguda.

## DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de una cohorte de pacientes entre 1 mes a 16 años ingresados a cuidado intensivo del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá con el objetivo de determinar y caracterizar la incidencia de la lesión renal aguda en esta población. Es el primer estudio de este tipo que a la fecha se realiza en esta institución.

Se obtuvo una incidencia menor a la reportada en la literatura tal como lo propuesto por Lauren Faught y colaboradores<sup>20</sup>, Cabral y colaboradores<sup>21</sup>, Safdar y colaboradores<sup>22</sup> y Serna Higuera y colaboradores<sup>23</sup>, sin embargo a diferencia de estos estudios, en nuestra cohorte se excluyeron los pacientes con enfermedad renal previa al considerarla como un factor de riesgo ya descrito de esta entidad lo cual podría explicar la menor incidencia obtenida en nuestra institución. Asimismo no se descarta que subregistros en la historia clínica pudiesen estar relacionadas con una baja incidencia al tratarse de un estudio retrospectivo.

El rendimiento del índice de angina renal como predictor de lesión renal aguda se evaluó en un estudio multicéntrico de cuatro cohortes. En todas las cohortes, las tasas de lesión renal aguda fueron más altas en pacientes con un resultado en el índice de 8 o mayor. En el presente estudio es llamativo



que la mitad de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda en las primeras horas tuvieron un índice de angina renal menor a 8, sin embargo al tratarse de un estudio retrospectivo no es posible descartar errores en el registro en la historia clínica que condicionaran un cálculo errado de este índice. Además estudios recientes publicados después del desarrollo del presente estudio han propuesto una recalibración del índice de angina renal que aumentaría su especificidad mediante la adición del recuento plaquetario como una de sus variables<sup>24</sup>.

El uso de fármacos nefrotóxicos ha sido descrito como una de las principales causas de lesión renal aguda hasta en el 25 % de todos los casos<sup>20</sup>, sin embargo, el 87 % de los pacientes que recibieron fármacos nefrotóxicos en nuestra cohorte estuvieron libres de lesión renal aguda, lo cual es consistente con lo descrito en la literatura en donde se propone la etiología multifactorial de esta condición<sup>25</sup>.

En la literatura se describe la prematuridad, así como las enfermedades crónicas (cardiopatía congénita, cáncer, entre otras) como comorbilidades asociadas con el desarrollo de lesión renal aguda<sup>26</sup>.

Si bien, aunque en nuestra cohorte la mayoría de los pacientes que desarrollaron lesión renal aguda no presentaban comorbilidades, la más frecuentemente presentada fue la cardiopatía congénita. Lo anterior probablemente relacionado a que el Hospital Universitario San Ignacio es centro de referencia de este tipo de patologías.

La media de tiempo al diagnóstico de lesión renal aguda en nuestra cohorte fue consistente con lo publicado en 2019 por Joao Rio y colaboradores<sup>27</sup> y en 2020 por Cibelle Ferreira y colaboradores<sup>28</sup>.

En relación con los desenlaces a corto plazo, estudios como el de Safder y colaboradores describieron un mayor riesgo de mortalidad, estancia prolongada, ventilación mecánica y soporte vasopresor en los pacientes con lesión renal aguda<sup>14</sup>. En el presente estudio los pacientes con lesión renal aguda presentaron un mayor tiempo de estancia en días y un número importante de estos requirió soporte ventilatorio y soporte vasoactivo. Desenlaces como la mortalidad probablemente no fueron detectables al contar con una muestra reducida.

**Tabla 3.** Características clínicas y desenlaces de la población libre de lesión renal aguda y de la población con lesión renal aguda

Variable Frecuencia absoluta	Población sin lesión renal aguda (n= 163)		Población con lesión renal aguda (n= 20)		
	Proporción (%)	Frecuencia absoluta	Proporción (%)	Frecuencia absoluta	
<b>Hospitalización previa</b>	32	19,63	5	25	
<b>Comorbilidades</b>	Cardiopatía congénita	10	6,3	3	15
	Diabetes mellitus	1	0,61	0	0
	Cáncer	7	4,29	1	5
	Otras	61	37,42	5	25
<b>Medicamentos administrados</b>	Analgésicos	105	64,42	19	95
	Antibióticos	105	64,42	18	90
	Antihipertensivos	18	11,04	5	25
	Medio de contraste	5	3,06	1	5
	Quimioterapia	2	1,23	0	0
<b>Soporte diurético</b>	32	19,63	17	85	
<b>Soporte ventilatorio</b>	27	16,46	16	80	
<b>Soporte vasoactivo</b>	20	12,27	14	70	

## CONCLUSIONES

Se estimó una incidencia de lesión renal aguda de 10,93 % en los pacientes entre 1 mes y 16 años ingresados a la unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario San Ignacio.

La incidencia fue mayor en los lactantes menores y en los pacientes de sexo masculino.

Aunque en la literatura está descrito un puntaje mayor o igual a 8 en el índice de angina renal para predecir el desarrollo de lesión renal aguda<sup>5</sup>, en el presente estudio el 50 % de los pacientes que la desarrollaron tuvieron un índice de angina renal menor.

El tiempo de estancia hospitalaria en días en los pacientes con lesión renal aguda fue mayor así como el requerimiento de ventilación mecánica y soporte vasoactivo.

Ninguno de los pacientes con lesión renal aguda requirió terapia de reemplazo renal ni falleció.

Sería relevante realizar nuevos estudios de incidencia de lesión renal aguda haciendo uso del índice de angina renal recalibrado como lo proponen nuevos estudios publicados.

## Referencias

1. Kwiatkowski DM. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology Acute kidney injury in pediatric patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;3(3):427-39.
2. Cleto-Yamane, T. L., Gomes, C. L. R., Suassuna, J. H. R., & Nogueira, P. K. Acute Kidney Injury Epidemiology in pediatrics. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2018.
3. Ciccía E, Devarjan P. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2017;(10):77-84.
4. Basu R, Zappitelli M, Brunner L, Wang Y, Wong H, Chawla L, et al. Derivation and validation of the renal angina index to improve the prediction of acute kidney injury in critically ill children. 2014; 85(3): 659-667.
5. Basu RK, Kaddourah A, Terrell T, Mottes T, Arnold P, Jacobs J, et al. Assessment of Worldwide Acute Kidney Injury, Renal Angina and Epidemiology in critically ill children (AWARE): Study protocol for a prospective observational study. *BMC Nephrol*. 2015;16(1):1-8.
6. Manotas H, Ibarra M, Arteaga Á, Romero A, Sanchez J. Lesión renal aguda en niños críticos. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2018;18(4):207-11.
7. Hursh BE, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):1-7.
8. Misurac JM, Knoderer CA, Leiser JD, Nailescu C, Wilson AC, Andreoli SP. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are an important cause of acute kidney injury in children. *J Pediatr [Internet]*. 2013;162(6):1153 -1159.e1.
9. Balestracci A, Ezquer M, Elmo ME, Molini A, Thorel C, Torrents M, et al. Ibuprofen-associated acute kidney injury in dehydrated children with acute gastroenteritis. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(10):1873 -8.
10. Weiss SL, Balamuth F, Thurm CW, Downes KJ, Fitzgerald JC, Laskin BL. Major adverse kidney events in pediatric sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(5):664 -72.
11. Slater MB, Gruneir A, Rochon PA, Howard AW, Koren G, Parshuram CS. Risk Factors of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(9):e391-8.
12. Gupta S, Sengar G, Meti P, Lahoti A, Beniwal M, Kumawat M. Acute kidney injury in pediatric intensive care unit: Incidence, risk factors, and outcome. *Indian J Crit Care Med*. 2016;20(9):526-9.
13. Tresa V, Yaseen A, Lanewala AA, Hashmi S, Khatri S, Ali I, et al. Etiology, clinical profile and short-term outcome of acute kidney injury in children at a tertiary care pediatric nephrology center in Pakistan. *Ren Fail*. 2017;39(1):26-31.
14. Safder O, Alhasan K, Shalaby M, Kathlan N, Al Rezgan S, Albanna A, et al. Short term outcome associated with disease severity and electrolyte abnormalities among critically ill children with acute kidney injury. *BMC nephrology*. 2019 20:89.
15. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Goldstein SL. 3-5 Year Longitudinal Follow-Up of Pediatric Patients After Acute Renal Failure. *Kidney Int*. 2006;69(1):184 -9.
16. Hessey E, Morissette G, Lacroix J, Perreault S, Samuel S, Dorais M, et al. Long-term Mortality After Acute Kidney Injury in the Pediatric ICU. *Hosp Pediatr*. 2018;8(5):260-8.
17. Ferreira M, Quintino E. Impact of the development of acute kidney injury on patients admitted to the

- pediatric intensive care unit. *Jornal de pediatria*. 2019.
18. Koh KN, Sunkara A, Kang G, Sooter A, Mulrooney DA, Triplett B, et al. Acute Kidney Injury in Pediatric Patients Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(4):758-64.
  19. Faught LN, Greff MJE, Rieder MJ, Koren G. Drug-induced acute kidney injury in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(4):901-9.
  20. Cabral FC, Garcia PCR, Mattiello R, Dresser D, Fiori HH, Korb C, et al. Influence of acute kidney injury defined by the pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease score on the clinical course of PICU patients. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(8):275-82.
  21. Safdar OY, Shalaby M, Khathlan N, Elattal B, Bin Joubah M, Bukahri E, et al. Serum cystatin is a useful marker for the diagnosis of acute kidney injury in critically ill children: Prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):1-8.
  22. Serna-Higuera LM, Nieto-Ríos JF, Contreras-Salazarriaga JE, Escobar-Cataño JF, Gómez-Ramírez LA, et al. Risk factors for acute kidney injury in a pediatric intensive care unit: a retrospective cohort study. *Medwave*. 2017 Apr 27;17(3):6940.
  23. Stanski NL, Wong HR, Basu RK, Cvijanovich NZ, Fitzgerald JC, Weiss SL, et al. Recalibration of the Renal Angina Index for Pediatric Septic Shock. *Kidney Int Reports*. 2021.
  24. Cho MH. Pediatric Acute Kidney Injury: Focusing on Diagnosis and Management. *Child Kidney Dis*. 2020;24(1):19-26.
  25. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394(10212):1949-64.
  26. Martins JR, Pereira C, Aquino C, Pinto C, Dias A, Carvalho L. Acute kidney injury in a pediatric intensive care unit. *Nascer E Crescer - Birth Growth Med J*. 2019;28(1):9-17.
  27. Louzada CF, Ferreira AR. Evaluation of the prevalence and factors associated with acute kidney injury in a pediatric intensive care unit. *J Pediatr (Rio J)*. 2020;4 -10.

# INGESTA DE SODIO Y POTASIO EN NIÑOS DE 0 A 15 AÑOS: LO OBSERVADO VERSUS LO ESPERADO

Dr. Carlos Saieh A.<sup>a</sup>, Nut. Maribel Lara G.<sup>b</sup>, Nut. Mariela Opazo J.<sup>b</sup>,  
EU. Magdalena Castro C. Msc<sup>c</sup>

Trabajo original publicado por primera vez en: [Rev. Med. Clin. Condes - 2015; 26(4) 537-543]

## RESUMEN

### Introducción

El diagnóstico de hipertensión arterial en pediatría tiene una prevalencia de alrededor de un 2 a 3%. Existen factores de riesgo modificables como los estilos de vida saludable, que han demostrado ser eficaces en reducir los niveles de presión arterial. Para objeto de este estudio se estudiaron las concentraciones de NaCl y K en la nutrición en pediatría.

### Objetivo

El objetivo del estudio fue determinar el consumo de cloruro de sodio y potasio en la nutrición que recibían un grupo de pacientes hospitalizados de 0 a 15 años de edad, recibiendo alimentación normal y compararla con el valor esperado normal. Para posteriormente realizar las modificaciones necesarias, dependiendo de los resultados del estudio, en conjunto con una elaboración de un programa de educación a los padres.

### Método

Es un estudio observacional analítico transversal, que fue realizado entre los meses de marzo y noviembre de 2013, donde se midió la concentración de cloruro de sodio y potasio en la alimentación que reciben los lactantes y niños hospitalizados en el servicio de pediatría de Clínica Las Condes y se comparó con los niveles recomendados para cada grupo de edad. Se analizaron 20 muestras recolectadas por cinco días consecutivos. Medición realizada por absorción atómica. Las nutriciones estudiadas fueron divididas en cuatro grupos de edad y aquellos que realizaron las mediciones estuvieron ciegos a éstos.

### Resultados

Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores esperados y los observados en la ingesta de cloruro de sodio y potasio en todos los grupos.

a. Departamento de Pediatría. Unidad de Nefrourología. Clínica Las Condes.

b. Servicio de Alimentación y Nutrición. Clínica Las Condes.

c. Epidemiología/ Metodología de Investigación. Subdirección de Investigación. Clínica Las Condes.

**Correspondencia:** csaieh@clc.cl

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.



## Conclusión

El aumento del cloruro de sodio se debía al uso de alimentos procesados. Al cambiarlos por alimentos naturales se logró llegar a los valores esperados. La baja ingesta de potasio se corrigió aumentando la oferta de frutas y verduras.

## Palabras clave

*Sodio, potasio, cloruro de sodio, sal, hipertensión.*

## SUMMARY

### Introduction

The diagnosis of hypertension in children has a prevalence of about 2-3%. There are modifiable risk factors such as healthy lifestyles, which have proven to be effective in reducing blood pressure levels. For the purpose of this study the concentrations of Na-Cl and K in pediatric nutrition were studied.

### Objective

The aim of the study was to determine the use of sodium chloride and potassium in the nutrition received by a group of hospitalized patients from 0-15 years old, receiving normal diet and compare it with the normal expected value. Depending on the study results, the concentration will be modified to reach the recommended concentrations for age. Also we will elaborate an education program for parents.

### Method

A cross-sectional observational study, was conducted between March and November 2013, where the sodium chloride and potassium concentrations in the diet received by infants and children hospitalized in the pediatric unit of Clinic Las Condes were measured and compared with those recommended for each age groups. Twenty samples collected for five consecutive days were analyzed. Measures were performed by atomic absorption. Foods studied were divided in four age groups. Those measurements were performed blind to the age grupo.

### Results

The concentration of NaCl in all age groups was higher than the recommended and the K concentration was less than the recommended. There were statistically significant differences between expected

and observed values in intake of sodium chloride and potassium in all groups.

## Conclusion

Increased sodium chloride due to the use of processed foods. It was replaced by natural foods so will be able to reach the expected values. Low potassium intake was corrected by increasing the supply of fruits and vegetables.

## Key words

*Sodium, potassium, sodium chloride, salt, hypertension.*

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de hipertensión arterial (HA) en pediatría está subestimado por falta de la toma rutinaria de la presión arterial (PA). La prevalencia estimada universalmente es alrededor de un 2 a 3%<sup>1,2</sup>. En adultos la HA es frecuente, siendo responsable del 4,5% de la carga de enfermedad en el mundo y del 45% de las patologías cardiovasculares<sup>3</sup>.

En los niños la PA sigue un patrón que sugiere que este valor si es alto para la edad, el sexo y la talla, sería un indicador de riesgo de hipertensión en la vida adulta. Por lo tanto, en este grupo es importante una oportuna intervención en los estilos de vida durante los primeros años de vida, para prevenir un potencial desarrollo de hipertensión en la edad adulta<sup>4,6</sup>.

Conociendo los factores de riesgo de HA modificables en la edad pediátrica, se pueden delinear estrategias para prevenirla en la adultez. Los estilos de vida saludable que han demostrado ser efectivos en reducir los niveles de presión arterial son varios<sup>7</sup>, pero para efectos de este estudio se acotará a dos:

1. La reducción del consumo de sodio en la dieta a 2300 mg diarios de sodio o 5,8 g de cloruro de sodio en el niño mayor de seis años y usar el valor recomendado de acuerdo a la edad.
2. Ingesta adecuada de potasio, según lo recomendado de acuerdo a la edad.

La *Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute Oregon State University* ha publicado los niveles recomendados de cloruro de sodio y potasio que debieran ingerir diariamente los menores de 18 años y los ha dividido según grupo de edad.

El objetivo del estudio fue conocer, en un grupo de pacientes hospitalizados de 0 a 15 años de edad, que recibieron alimentación normal en Clínica Las Condes, la ingesta de cloruro de sodio y de potasio diaria y compararla con el valor esperado normal, de modo que, en caso de existir aumento de la ingesta de cloruro de sodio o disminución de potasio, realizar los cambios pertinentes y elaborar un programa de información a aquellas personas que están involucradas en la preparación de las comidas y educación a los padres.

## MATERIAL Y MÉTODO

Este fue un estudio observacional analítico, donde se midió la concentración de cloruro de sodio y de potasio en la alimentación de tipo normal que reciben los lactantes y niños hospitalizados en el servicio de pediatría de Clínica Las Condes y se comparó con los niveles recomendados de cloruro de sodio y de potasio para cada grupo de edad según la *Micronutrient Information Center, Linus Pauling Institute* para niños menores de 18 años. El período del estudio fue de 5 días en el año 2013.

Los criterios de inclusión fueron las tres comidas diarias clasificadas como normales que se administran a pacientes pediátricos de 0-15 años. Las unidades muestrales se eligieron aleatoriamente.

Los criterios de exclusión, fueron nutrición parenteral y todas las comidas clasificadas como especiales o no normales.

En relación al aspecto ético, en este estudio las unidades muestrales fueron las comidas, no se utilizaron datos de los pacientes, en consecuencia no se consideró necesario solicitar el consentimiento, ni el asentimiento informado de los padres y pacientes respectivos.

### Maniobra del estudio

Se estudiaron los niveles de NaCl y K en las comidas de cuatro grupos de pacientes, estratificados según edad, hospitalizados en pediatría:

1. 6 meses a 1 año
2. 1 - 3 años
3. 4 - 6 años
4. 7 años y más.

Para la medición de los niveles de cloruro de

sodio y de potasio se tomaron muestras de la alimentación sólida y líquida, 250 ml promedio por día, incluyendo la leche. Esto se realizó en cada grupo durante 5 días consecutivos, considerando las 4 comidas principales, con un total de 20 muestras, midiendo la concentración de cloruro de sodio y de potasio.

Las bandejas de los servicios entregados a cada grupo se clasificaron de la siguiente manera:

### Grupo 1: (6 meses a un año)

**Almuerzo:** papilla pediátrica de 200 ml + puré de frutas neutro 100 ml.

**Once:** fórmula láctea.

**Cena:** papilla pediátrica de 200 ml + puré de frutas neutro 100 ml.

### Grupo 2: (1 año hasta 3 años)

**Desayuno y Once:** fórmula láctea + 20 gr de pan molde sin orilla (1 rebanada) + 16 gr de galletas de champaña (2 unidades) + 100 gr puré de frutas natural con 5 gr de azúcar + 40 gr de jamón de pavo o 30 gr de queso + 200 cc de jugo envasado.

**Almuerzo y Cena:** 60 gr de proteína animal (carne vacuno, pollo, pavo o pescado) + 80 gr de carbohidratos (arroz, fideos, puré) + 100 gr de postre (postres de leche, fruta, pastelería, jaleas).

### Grupo 3: (4 años hasta 6 años)

**Desayuno y Once:** 200 ml leche o 175 ml de yogurt + 40 gr de pan molde sin orilla (2 rebanadas) + 32 gr de galletas dulces (4 unid) + 100 gr de compota de frutas + 25 gr mermelada + 40 gr de jamón de pavo o 30 gr de queso + 200 ml de jugo envasado.

**Almuerzo y cena:** 120 gr de entrada (ensaladas, sopas-cremas de verduras o empanadas de queso) + 80 gr de proteína animal (carne vacuno, pollo, pavo o pescado) + 100 gr de carbohidratos (arroz, fideos, puré) + 100 gr de postre (postres de leche, fruta, pastelería, jaleas).

### Grupo 4: (7 años en adelante)

**Desayuno y Once:** 200 ml leche o 175 ml de yogurt + 30 gr de cereales + 40 gr de pan (2 unidades pequeñas) + 24 gr de galletas dulces (3 unid) + 40 grs pasteles (2 unid pequeñas) + 100 gr de compota de frutas + 25 gr mermelada + 40 gr de

jamón de pavo o 30 gr de queso + 200 ml de jugo envasado.

**Almuerzo y Cena:** 120 gr de entrada (ensaladas, sopas-cremas de verduras o empanadas de queso) + 100 gr de proteína animal (carne vacuno, pollo, pavo o pescado) + 120 gr de carbohidratos (arroz, fideos, puré) + 100 gr de postre (postres de leche, fruta, pastelería, jaleas).

Se solicitaron las bandejas a la central de producción con los gramajes de acuerdo a la estandarización presentada por grupo en los párrafos anteriores, en consistencia de papilla con el fin de homogenizar y facilitar la toma de las muestras.

Una vez recibidas las bandejas, se procedió a mezclar cada una de las preparaciones por servicio de alimentación (desayuno, almuerzo, onces y cena), hasta obtener un volumen total al final de día, del cual se tomaron 250 ml para la muestra.

Posteriormente se trasladaron las alícuotas a un *cooler* para mantener la cadena de frío y evitar su degradación. Posteriormente se mantuvieron en la cámara de frío de la central de producción.

Los alimentos de consistencia líquida se refrigeraron en contenedores de vidrio con tapa y los alimentos sólidos y semisólidos en bolsas especiales individuales, rotulados con el tipo de preparación y fecha de la toma de muestra. Al finalizar la recolección, la empresa CESMEC retiró las muestras para analizarlas en su laboratorio, para lo cual utilizó un equipo HMUF 010-00, marca Variant, modelo 55-B. La técnica empleada fue por absorción atómica.

Es importante destacar que aquellos que prepararon las comidas y los que realizaron las mediciones estaban ciegos al estudio y sus objetivos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software estadístico STATA 12 estadcorp Texas. Se realizó estadística descriptiva de los niveles de NaCl y K<sup>+</sup> medidas en las unidades muestrales, a través de mediana e intervalos mínimo máximo, puesto que no distribuyeron normal. Para determinar la diferencia entre las medidas observadas y recomendadas, se utilizó un test estadístico no paramétrico para comparación de medianas, Mann Whitney. El valor p de significancia estadística fue <0,05 porque se planteó una hipótesis bilateral.

## RESULTADOS

Se analizaron 20 muestras de alimentos correspondientes a las 4 comidas diarias recolectadas durante 5 días consecutivos. En la **Tabla 1** se muestran los resultados de las mediciones de NaCl de las comidas. En esta se comparan la ingesta de cloruro de sodio con los niveles recomendados y el análisis de las diferencias entre lo recomendado y lo observado.

En la **Tabla 2** se muestran los resultados en relación a la ingesta de potasio junto a los niveles recomendados y el análisis de las diferencias entre lo recomendado y lo observado.

En ambas tablas se muestra que en cloruro de sodio y potasio hubo diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones observadas y recomendadas. En todos los grupos de edad las concentraciones de NaCl fueron mayores en el nivel observado versus lo recomendado. En relación a los niveles de K en todos los grupos el nivel observado fue menor que el recomendado.

En el grupo 1 fue donde menos diferencias hubo, debido principalmente a que gran parte de la nutrición está dada por la fórmula, donde es más fácil tener el control, observándose un aumento de la ingesta de sodio y cantidades insuficientes de potasio en relación a lo recomendado.

## DISCUSIÓN

En este estudio se mostró que la alimentación normal que reciben los lactantes y niños hospitalizados en el servicio de pediatría de Clínica Las Condes contenía mayor concentración de NaCl y menor concentración de K<sup>+</sup> de lo recomendado según grupo de edad.

Los lactantes sanos pueden adaptarse a cambios moderados en la ingesta de sal, sin embargo, pese a que pueden compensar la restricción de la ingesta de sodio casi con la misma eficiencia que los adultos, tienen limitaciones en su capacidad para excretar sobrecargas<sup>8</sup>.

La raza humana estuvo programada para consumir menos de 1 gr. de sal al día, pero en la actualidad, en la mayoría de los países del mundo, la dieta contiene entre 6 y 12 gr. al día<sup>9</sup>. Aquellos grupos de la población que consumen grandes cantidades de sal tienen un aumento consistente de los valores de PA con la edad. Independiente de la PA, el sodio produce

incremento de la masa ventricular izquierda y mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares<sup>10</sup>.

Existe una relación directa entre la cantidad de sal de la dieta y los valores de PA. Como ejemplo, en las Islas Marshall del Pacífico Sur, cuya población tiene un consumo diario de sal de 8 g., tiene una prevalencia de 8% de HA, y al compararla con la población del Norte de Japón, con un consumo de 25 g. de sal diario, se encuentra una prevalencia de 38% de HA<sup>11</sup>.

Cruz-Coke en la década del sesenta realizó un estudio en Isla de Pascua en 179 individuos, de los cuales 50 emigraron a Chile continental. Se comprobó un ascenso de la PA a lo largo de la edad y aparición de HA solamente en aquellos sujetos que se trasladaron al continente<sup>12</sup>.

Karppanen en Finlandia<sup>13</sup> muestra evidencias claras relacionando el alto consumo de sal con aumento de la PA, mientras que su restricción con-

tribuye a disminuirla. En los últimos 30 años, la disminución de un tercio del sodio ingerido produjo una caída de la presión sistólica y diastólica en más de 10 mmHg en promedio. Un reciente meta-análisis en relación con la reducción de sodio en la dieta de los niños corroboró una significativa caída de PA<sup>14</sup>.

En estudios realizados en poblaciones con dietas especiales, se logra importantes descensos de la presión. Así, con una dieta con 4,7 g de sal se obtiene un descenso de 5,0 y 3,0 mm Hg para las presiones sistólica y diastólica respectivamente<sup>15-17</sup>.

Fehacientemente se ha demostrado que la mayor parte del sodio es aportado por los alimentos elaborados industrialmente. Mattes<sup>18</sup> establece que el 77% del sodio se obtiene de los alimentos procesados, un 12% proviene de los alimentos naturales, el 6% se agrega en la mesa y un 5% durante la preparación.

**Tabla 1. Concentraciones de NaCl en mg/día observadas versus recomendadas por grupos de edad**

Grupo	NaCl observado	NaCl recomendado**	Valor p
1	1067	1000	0.000*
2	5387 (610-6902)	2000	0.000*
3	8132,5 (6330-12235)	3000	0.000*
4	10230 (5972,5-14967,5)	5000	0.000*

\* Valor p significativo.

\*\* Modificado de *United States Department of Agriculture*.

\* Saieh C, Lagomarsino E. HA y la importancia del consumo de sal en pediatría. En: Sodio y potasio; en busca del equilibrio. Zarate LH (ed). Fundación Chilena de Hipertensión. Salviat Impresores. Santiago 2010. 42-6.

**Tabla 2. Concentraciones de POTASIO en mg/día observadas versus recomendadas por grupos de edad**

Grupo	K observado	K recomendado**	Valor p
1	986	700	0.000*
2	1437 (1039-1638)	3000	0.000*
3	2059 (1065-2933)	3800	0.000*
4	2347 (1587-2893)	4500	0.000*

\* Valor p significativo.

\*\* *Linus Pauling Institute. Oregon state university*.

\* Saieh C, Lagomarsino E. HA y la importancia del consumo de sal en pediatría. En: Sodio y potasio; en busca del equilibrio. Zarate LH (ed). Fundación Chilena de Hipertensión. Salviat Impresores. Santiago 2010. 42-6.



Jacobson et al comparan, en EE.UU., los niveles medios de sodio para productos procesados y de restaurantes idénticos, comparados en los años 2005, 2008 y 2011, encontrando que el contenido de sodio en los alimentos procesados se redujo en aproximadamente el 3,5%, mientras que el contenido de sodio en los productos de restaurantes de comida rápida aumentó en un 2,6%. Esto demuestra la ausencia de cambios estadísticamente significativos en el contenido de sodio durante 6 años, lo que revela lo difícil que es lograr una disminución de sodio acorde con lo indicado por la OMS<sup>19</sup>.

Por otro lado, la ingesta actual es predominantemente deficitaria en frutas y verduras, lo que equivale a ser rica en sodio y pobre en potasio. Una alimentación rica en potasio disminuye los valores de presión arterial y reduce los requerimientos de medicamentos hipotensores<sup>20</sup>.

En nuestro país, en un estudio realizado con la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas, se encontró, como ejemplo, que un almuerzo tipo entrega 650 Kcal aportando  $5,26 \pm 1,54$  g de sal. Si extrapolamos que un niño recibe una dieta diaria de 1500 Kcal, se le aporta alrededor de 11 g de sal por día<sup>21</sup>.

El gobierno de Canadá establece que para el año 2020 la ingesta de sodio en los adultos deberá estar entre 1200 y 2300 mg por día<sup>22-23</sup>.

La restricción de sodio en la mamadera es importante, como se demuestra en un estudio realizado

en Holanda en la década del 80, con un seguimiento de 15 años, en donde hay un aumento significativo de la presión arterial en aquellos niños que recibieron fórmula versus leche materna, ya que la concentración de sodio en las fórmulas era tres veces más alta que en la leche humana, 0,8 g/día. Con alimentación al pecho la ingesta de sodio durante los primeros meses de vida es menos de 0,23 g por día. Esta situación fue corregida y las fórmulas lácteas actuales cumplen con los requerimientos de la Academia Americana de Pediatría, 20 a 60 mg Na por 100 calorías<sup>24</sup>.

A continuación se presentan las recomendaciones para una adecuada ingesta de cloruro de sodio de acuerdo a la edad<sup>25</sup>. De acuerdo a la recomendación OMS el máximo deben ser 2000 mg de sodio al día, que corresponde a 5 gr de sal. Solo dos países en el mundo, Kenya y Malawi, cumplen la pauta recomendada de Ingesta de sal<sup>26</sup>.

- 1 gramo hasta el año de edad.
- 2 gramos entre uno y tres años.
- 3 gramos entre cuatro y seis años.
- 5 gramos de seis años en adelante.

Como se observa en las **Tabla 1 y 2**, la alimentación de los niños con régimen normal aportó sodio elevado e ingesta baja de potasio, excepto en los menores de 1 año. Al revisar la causa de este aumento de sodio se encontró que correspondía

ALIMENTOS ALTOS EN SODIO	CANTIDAD DE SODIO	JUSTIFICACIÓN	CAMBIO ALIMENTOS
Consomé de carne 150 cc	648 mg Na	Alimento natural	Disminuir sal
Arroz blanco 100 grs	728 mg Na	Contiene solo arroz, agua y sal	Disminuir sal
Crema de Zapallo 150 cc	544 mg Na	Crema deshidratada y queso rallado	Crema natural sin queso rallado
Carbonada de vacuno	730 mg Na	Ingredientes congelados y procesados	Disminuir sal
Pastel de papas 150 grs	721 mg Na	Papas procesadas	Disminuir sal
Ravioles con salsa 150 grs	907 mg Na	Alimento procesado	Cambiar por alimento natural
Crema de choclo 150 cc	1020 mg Na	Crema deshidratada	Crema natural
Consomé alianza 150 cc	478 mg Na	Alimento natural	Disminuir sal
Crema de verduras 150 cc	680 mg Na	Crema deshidratada	Crema natural

fundamentalmente al uso de alimentos procesados, lo que se corrigió sustituyéndolos por alimentos naturales y en algunos casos disminuyendo el agregado de sal (**Tabla 3**). También se elimina el sobre de sal de la bandeja de alimentación. Creemos ser el único establecimiento hospitalario que se ha preocupado de este importante cambio en la alimentación, llevándola a la categoría de saludable. No encontramos en la literatura nacional datos al respecto. Concomitantemente a estos cambios, se realiza educación a las madres respecto a alimentación saludable y se diseña material impreso y digital de intervención que complementa la información entregada durante la hospitalización.

Por último y de acuerdo a información aportada por autoridades norteamericanas, los potenciales beneficios a largo plazo de reducir las calorías y el sodio en la población significaría un ahorro de 108 billones de dólares si la disminución es moderada y 255 billones de dólares para una reducción agresiva<sup>27</sup>.

La posibles debilidades del estudio es no haber utilizado un “n” muestral calculado para encontrar una diferencia que sustente aún mas la evidencia encontrada. Sin embargo, a pesar del “n” muestral pequeño, el valor preportado refleja que la tendencia fue sustantiva.

Sería interesante realizar un estudio de mayor “n” muestral y que además mida el nivel de NaCl y K después de retirada la bandeja, lo que mostraría cuánta es la ingesta real de NaCl y K de los niños.

## CONCLUSIONES

- Existió diferencias estadísticamente significativas entre los valores esperados y los valores observados en la ingesta de cloruro de sodio y potasio en todos los grupos. En NaCl fue mayor que lo recomendado y en K fue menor a lo recomendado.
- La nutrición que se les da a los lactantes y niños hospitalizados en el servicio de pediatría no es congruente con los valores de cloruro de sodio y potasio que se recomiendan.
- Una simple investigación reveló que el aumento del cloruro de sodio se debía al uso de alimentos procesados. Al cambiarlos por alimentos naturales se logró llegar a los valores esperados.
- Es difícil lograr que las madres entiendan el problema y cambien sus hábitos en la cocina, por lo que se planificó un plan de educación al respecto, cuyos contenidos se entregarán durante la hospitalización, en las consultas pediátricas y a través de folletos educativos. Periódicamente se darán charlas al público en general y a las madres en especial relacionadas con la importancia del sodio y potasio en la alimentación.

## Las proyecciones del estudio

- Realizar un estudio pre y post retiro de la bandeja, para determinar cuánta es la ingesta real de NaCl y K por parte de los pacientes pediátricos con un mayor “n” muestral.
- Realizar un estudio similar en los pacientes adultos hospitalizados.
- Instaurar este método como un Sistema de Vigilancia Nutricional CLC de los pacientes hospitalizados pediátricos y adultos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev* 2002, 23:197-208.
- Lagomarsino E, Saieh C, Aglony M. Recomendación de Ramos: Actualizaciones en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79:62-80.
- The World Health Report 2003. Shaping the future. Geneva, Switzerland: WHO 2003.
- Rosner B, Hennekens CH, Kass EH, Mi all WE. Age-specific correlation, analysis of longitudinal blood pressure data. *Am J Epidemiol.* 1977; 106:306-13 .
- de Swiet M, Foyers P, Shinebourne EA. Blood pressure in first 10 years of life: The Brompton study. *BMJ.* 1992; 304: 23-6.
- Nelson MJ, Ragland DR, Syme SL. Longitudinal prediction of adult blood pressure from juvenile blood pressure levels. *Am J Epidemiol.* 1992; 136: 633-45.
- Beilin L, Burke V, Cox KL, Hodgson JM, Mori TA, Pudney IB. Non pharmacologic therapy and lifestyle factors in hypertension. *Blood Pressure* 2001; 10: 352-65.
- AAP. Committee on Nutrition-Commentary on breast-feeding and infant formulas including standards for formulas. *Pediatrics* 1976; 57: 278-85.
- Eaton SB, Kanner M. Paleolithic nutrition. *N Engl J Med* 1985, 172: 283-9.

10. Hugh E. de Wardener, G. A. MacGregor. Sodium and blood pressure. *Curr Opin Cardiol* 2002, 17: 360-66.
11. Elliot P, Stamler J, Nichols R. Intersalt revisited: Further analyses of 24 hours sodium excretion and blood pressure within and across populations. *BMJ* 1996; 312: 1249-53.
12. Cruz-Coke R, Etcheverry R, Nagel RL. The influence of migration on blood pressure of Easter islanders. *Lancet* 1964; 1; 697-701.
13. Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006; 49: 59-75.
14. He FJ, MacGregor GA. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. *Hypertension* 2006;48: 861-9.
15. Bacon SL, Sherwood A, Hinderli ter A, Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sport Med* 2004; 34: 307-16.
16. Rouse IL, Beilin U, Armstrong BK, Vandongen R. Blood pressure-lowering effect of a vegetarian diet: controlled trial in normotensive subjects. *Lancet* 1983; 1: 5-10.
17. Saieh C, Zehnder C. Estilos de vida saludables e hipertensión arterial. En: *Hipertensión*. Saieh C, Zehnder C. ed. Santiago, Chile. Ed . Mediterráneo. 2007; 483-90.
18. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr.* 1991; 10: 383-93.
19. Jacobson MF, Havas S, McCarter R. Changes in sodium levels in processed and restaurant foods, 2005 to 2011. *JAMA Intern Med.* 2013; 173 (14 ): 1285-91.
20. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Eng J Med* 2007; 356: 1966-78.
21. Milton C. Estrada C. Determinación de cloruro de sodio en las raciones alimenticias del programa de alimentación escolar de la JUNAEB. Tesis presentada para optar al grado de Licenciado en Ciencias de los Alimentos. Escuela de Ingeniería de los Alimentos. Universidad Austral. Valdivia 2007.
22. Chobanian AV, Hill M. National Heart Lung and Blood Institute Workshop on sodium and blood pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35: 858-63.
23. Lawes CMM, Vander Hoorn S, Law MR, Elliott P, MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure and the global burden of disease 2000. Part II : Estimates of attributable burden. *J Hypertens.* 2006; 24: 423-30.
24. Geleijnse JM, Grobbee DE. High salt intake early in life: does it increase the risk of hypertension? *J Hypertens* 2002; 20: 2121-4.
25. Saieh C, Lagomarsino E. HA y la importancia del consumo de sal en pediatría. En: *Sodio y potasio; en busca del equilibrio*. Zarate LH (edJ. Fundación Chilena de Hipertensión. Salviat Impresores. Santiago 2010. 42-6.
26. OMS Recomendaciones. Marzo 2013.
27. Dall TM, Fulgoni VL 3<sup>rd</sup>, Zhang Y, Reimers KJ, Packard PT, Astwood JD. Predicted national productivity implications of calorie and sodium reductions in the American diet. *Am J Health Promot* 2009; 23[6]: 423-30.

# ESTRATEGIA NINJA PARA IDENTIFICAR NEFROTOXICIDAD POR MEDICAMENTOS EN NIÑOS HOSPITALIZADOS

Vargas-Lugo Luis Daniel<sup>a</sup>, Ortiz-Bravo María Soledad Alicia<sup>b</sup> y Ruiz-Jaramillo Ma. de la Cruz<sup>c</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** En 2011 surge la estrategia NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-time Action) con el objetivo de prevenir lesión renal aguda (LRA) asociada al uso de 3 o más medicamentos nefrotóxicos o exposición mayor de tres días a aminoglucósidos.

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de lesión renal aguda por nefrotóxicos en niños hospitalizados aplicando la estrategia NINJA.

**Pacientes y métodos:** Niños hospitalizados por padecimientos no críticos de julio a noviembre de 2020 en Hospital General León, Guanajuato, México. Aquellos identificados con riesgo de nefrotoxicidad se monitorizaron con niveles séricos de creatinina y cuantificación de uresis cada 24 horas para identificar LRA por criterios de Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).

**Resultados:** Se incluyeron 337 pacientes, 44 cumplieron criterios de riesgo para nefrotoxicidad por medicamentos. Se evaluaron 27 pacientes. Hubo 6 casos con LRA: cuatro estadio 1, uno estadio 2 y uno estadio 3. En 4 se manifestó por oliguria y en 2 por elevación de creatinina y oliguria. Los medicamentos nefrotóxicos más comunes fueron: metronidazol, ampicilina, ketorolaco y omeprazol.

El daño renal se manifestó durante los primeros 4 días de la exposición y remitió completamente antes de 7 días. Ningún caso requirió diálisis.

**Conclusiones:** Un 13% de los niños hospitalizados presentaron criterios positivos para vigilancia dentro de la estrategia NINJA y ocurrió nefrotoxicidad en 1.7%, siendo la oliguria la forma más frecuente de presentación y logrando remisión completa antes del séptimo día. Los antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la bomba de protones fueron los nefrotóxicos más comunes.

**Palabras clave:** Nefrotoxicidad, niños, NINJA.

## ABSTRACT

**Introduction:** In 2011 the NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-time Action) strategy emerged with the aim of preventing acute kidney injury (AKI) associated with the use of 3 or more nephrotoxic drugs or more than three days of exposure to aminoglycosides.

**Objective:** To know the frequency of acute kidney injury due to nephrotoxic drugs in hospitalized children applying the NINJA strategy.

**Patients and methods:** Children hospitalized for non-critical illnesses from July to November

a. Médico pediatra. Servicio de pediatría de Hospital General León, Guanajuato México. Universidad de Guanajuato.

b. Médico pediatra. Servicio de pediatría de Hospital General León, Guanajuato México.

c. Médico pediatra. Servicio de pediatría de Hospital General León, Guanajuato México. Colegio de pediatras del estado de Guanajuato capítulo León.



2020 at Hospital General León, Guanajuato, Mexico. Those identified with risk of nephrotoxicity were monitored with serum creatinine levels and uresis quantification every 24 hours to identify AKI by Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria.

**Results:** 337 patients were included, 44 met risk criteria for drug nephrotoxicity. Seventeen were excluded. Of the 27 patients studied, there were 6 cases with AKI: four stage 1, one stage 2 and one stage 3. In 4 it was manifested by oliguria and in 2 by elevated creatinine and oliguria. The most common nephrotoxic drugs were: metronidazole, ampicillin, ketorolac, and omeprazole. Kidney damage was manifested during the first 4 days of exposure and completely recovered within 7 days. No case required dialysis.

**Conclusions:** Thirteen percent of hospitalized children have NINJA criteria and nephrotoxicity occurs in 1,7 %. Oliguria is the most frequent form of presentation and achieves complete remission within 7 days. Antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and proton pump inhibitors are the most common nephrotoxic agents.

**Key words:** *Nephrotoxicity, children, NINJA.*

## INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda en niños hospitalizados es una complicación que ha sido subestimada durante las últimas décadas. Se han propuesto varias estrategias para hacerla evidente y medir sus consecuencias a corto y largo plazo. La predicción de esta complicación es difícil; Sandokji I et al.,<sup>1</sup> analizaron 720 variables candidatas como predictores, incluyendo factores genéticos, con lo que obtuvieron un modelo complejo difícil de reproducir. En su lista de variables el 50% eran relacionadas a fármacos.

Existen diversos mecanismos por los que los medicamentos pueden causar nefrotoxicidad y algunos fármacos pueden presentar varios a la vez:<sup>2</sup>

- **Vasoconstricción:** inhibidores de calcineurina, vasopresores, anfotericina y medios de contraste.
- **Alteración en la hemodinamia intraglomerular:** antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II).<sup>3</sup>

- **Toxicidad celular tubular:** aminoglucósidos, anfotericina, inhibidores de la calcineurina, cisplatino, metotrexate, antivirales como foscarnet, cidofovir y antiretrovirales, pentamidina, cocaína y medios de contraste.
- **Nefritis intersticial:** antibióticos (betalactámicos, quinolonas [especialmente ciprofloxacina], rifampicina, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclinas), AINEs, diuréticos (tiazidas, diuréticos de asa, ahorradores de potasio), anticonvulsivos (fenitoína), cimetidina y ranitidina, alopurinol, antivirales (aciclovir, indinavir) y cocaína.<sup>4</sup>
- **Depósito de cristales:** aciclovir, sulfonamida, metotrexato, indinavir y triamtereno.<sup>5</sup> Se incluye también el síndrome de lisis tumoral posterior a quimioterapia en procesos linfoproliferativos.<sup>6</sup>
- **Microangiopatía trombótica inducida por fármacos:** mitomicina, ciclosporina, tacrolimus, anticuerpo monoclonal OKT3, interferón, ticlopidina, clopidogrel, cocaína, indinavir y quinina.<sup>7</sup>
- **Nefrosis osmótica:** manitol, inmunoglobulinas, dextrans y almidones.<sup>8</sup>
- **Rabdomiólisis:** estatinas.

La exposición a medicamentos nefrotóxicos es una de las causas más comunes de lesión renal aguda en niños hospitalizados,<sup>9</sup> se ha determinado como causa primaria de lesión renal aguda en un 16 %, <sup>10</sup> e incrementa a 45 % cuando se asocia al uso de más 3 nefrotóxicos,<sup>11</sup> además de una morbilidad y duración de estancia hospitalaria mayores, así como incremento de los costos de atención.<sup>11,12</sup>

En 2011 surge la estrategia NINJA (Nephrotoxic Injury Negated by Just-in-time Action) con el objetivo de prevenir la lesión renal aguda asociada al uso de 3 o más medicamentos nefrotóxicos o más de tres días de exposición a aminoglucósidos. Aquellos identificados como expuestos a alguno de los criterios previamente mencionados, se monitorizan con niveles de creatinina seriados cada 24 horas lo que permite realizar intervenciones adecuadas y oportunas para restaurar la función renal del paciente.<sup>13,14</sup>

Goldstein et al., demostró que la implementación de la estrategia NINJA hace evidente que la lesión renal aguda es un padecimiento muy frecuente en pacientes que no están críticamente enfermos y permite hacer modificaciones en el manejo para detener el daño renal y evitar los estadios avanzados.<sup>15</sup> Además demostró que manteniendo esta vi-

gilancia se puede reducir significativamente tanto la exposición como los episodios de lesión renal aguda asociada a nefrotóxicos.<sup>16</sup>

Además, esta estrategia de detección de nefrotoxicidad por medicamentos apoya la iniciativa 0 para 25 la cual fue creada por la Sociedad Internacional de Nefrología con el objetivo de evitar todas las muertes prevenibles por episodios de lesión renal aguda en todo el mundo para el año 2025, especialmente en África, Asia y Latinoamérica.<sup>17</sup>

El seguimiento de los niños con lesión renal aguda es muy importante. Menon et al., en 2014 evaluaron a 100 niños con lesión renal aguda secundaria a nefrotóxicos y encontraron daño renal crónico 6 meses después en 70 % de los pacientes, manifestado por proteinuria en 68,5 % e hipertensión arterial en 37,6 %.<sup>18</sup>

Ante este escenario, nos propusimos el objetivo de conocer la frecuencia de lesión renal aguda por nefrotóxicos en niños hospitalizados aplicando la estrategia NINJA.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio de cohorte realizado en el Hospital General León, Guanajuato, México de julio a noviembre de 2020 en el que se incluyeron niños de ambos sexos de 1 mes a 17 años de edad. Se excluyeron niños con insuficiencia renal crónica, infección de vías urinarias, enfermedad hepática, estado de choque y pacientes que presentaran lesión renal aguda desde el momento del ingreso. Se eliminaron pacientes que fueron trasladados a otra unidad o que egresaron por alta voluntaria. Se realizó muestreo no aleatorio de casos consecutivos. El momento de inclusión al estudio fue la fecha de ingreso a hospitalización y se dio seguimiento hasta su egreso por mejoría o defunción, vigilando la aparición de nefrotoxicidad aplicando la estrategia NINJA. A los pacientes que recibieron 3 o más nefrotóxicos en forma simultánea o más de 3 días consecutivos con aminoglucósidos se les cuantificó uresis y niveles séricos de creatinina cada 24 horas. La medición de creatinina se realizó con la técnica de método enzimático con analizador VITRO 250. Se identificó la nefrotoxicidad utilizando los criterios de daño renal agudo establecidos por Kidney Disease Improving

Global Outcomes (KDIGO) (19):

- **Estadio 1:**
  - Creatinina sérica con incremento 1,5 a 1,9 veces del basal o aumento > 0,3 mg/dL.
  - Uresis < 0.5 ml/kg/h durante 6 a 12 horas.
- **Estadio 2:**
  - Creatinina sérica con incremento 2 a 2,9 veces del basal.
  - Uresis < 0,5 ml/kg/h por más de 12 horas.
- **Estadio 3:**
  - Creatinina sérica con aumento > 3 veces del basal o > 4 mg/dL o necesidad de inicio de diálisis.
  - Uresis < 0.3 ml/kg/h por más de 24 horas.

La recuperación de la función renal se definió como: completa si la creatinina sérica fue igual o inferior a la basal; parcial si fue inferior a la del diagnóstico de LRA, pero no regresó al nivel basal, y sin recuperación si la creatinina sérica no disminuyó o si el paciente permaneció en diálisis.

Se aplicó estadística descriptiva con media y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal, así como mediana y rango intercuartil para las variables numéricas que no tuvieron distribución normal. El tipo de distribución se evaluó con prueba de curtosis. Las variables nominales se analizaron con porcentajes. La comparación entre grupos se hizo con T de student para grupos independientes para las variables numéricas con distribución normal y con U de Mann-Whitney para las que no tuvieron distribución normal. Se usó Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para comparar variables nominales. Se usó el paquete estadístico NCSS.

Se solicitó consentimiento informado a los padres de los niños, así como asentimiento a los pacientes para ser incluidos en el estudio. El protocolo fue aprobado por el comité de ética en investigación de Hospital General León y le fue otorgado el número de registro PR0027.

## RESULTADOS

Se incluyeron 337 pacientes, 206 niños y 131 niñas, de los cuales 44 (13 %) cumplieron los criterios para riesgo de nefrotoxicidad por medicamentos. Se excluyeron 17 pacientes: 9 por haber cursado con estado de choque, uno por lesión

renal traumática, 3 por no tener accesos vasculares adecuados para la toma de muestra sanguínea diaria y 4 por no aceptar participar en el estudio.

De los 27 pacientes estudiados, en 23 (85 %) el criterio fue la administración de 3 nefrotóxicos simultáneos y en 4 (15 %) fue el uso de aminoglucósidos por más de 3 días consecutivos. Hubo 6 casos con lesión renal aguda, lo que corresponde a un 22,2 % de los pacientes en seguimiento y a 1,7 % del total de ingresos. En 4 casos se manifestó como oliguria y en 2 casos por elevación de creatinina y oliguria. Predominaron los casos de patología quirúrgica abdominal. No se encontraron diferencias en los datos clínicos de los pacientes con y sin nefrotoxicidad por medicamentos (*Tabla 1*).

Los medicamentos nefrotóxicos usados con mayor frecuencia fueron antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de bomba de protones (*Tabla 2*). De los antibióticos el más común fue metronidazol, de los antiinflamatorios no esteroideos fue ketorolaco y de los inhibidores de bomba de protones fue omeprazol.

El estadio de LRA que se encontró fue: 4 pacientes estadio 1 (67 %), un paciente estadio 2 (16,5 %) y uno estadio 3 (16,5 %). Ningún caso requirió diálisis.

No hubo diferencia en la creatinina sérica, depuración de creatinina y nivel de uresis basales entre los grupos con y sin lesión renal aguda. La uresis fue la variable con diferencia significativa entre ambos grupos, con valores de 1,2 ml/kg/h en el grupo que no tuvo lesión renal aguda y 0,6 ml/kg/h en el grupo con lesión renal aguda (*Tabla 3*).

En los 6 pacientes que manifestaron nefrotoxicidad, tanto la disminución de uresis como la disminución de la depuración de creatinina fueron más evidentes en el día 1 y en el día 4 de tener criterios de riesgo de nefrotoxicidad (*Figura 1*). Todos los casos lograron recuperación completa dentro de los primeros 7 días.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos resultados similares a lo publicado en la literatura internacional sobre la frecuencia de nefrotoxicidad en niños

hospitalizados y se hizo evidente que los casos de nefrotoxicidad suelen ser subclínicos y sólo se identifican si se buscan de manera intencionada como lo ha mencionado Goldstein SL et al.<sup>2</sup>

Los medicamentos con potencial nefrotóxico que se encontraron con mayor frecuencia en nuestro estudio fueron los antibióticos metronidazol y ampicilina, lo que se explica debido a que los principales diagnósticos fueron patologías quirúrgicas abdominales, a diferencia de los reportes en literatura donde antivirales, antimicóticos, y antibióticos de amplio espectro como piperacilina/tazobactam, ocupaban el mayor porcentaje,<sup>17</sup>

La lesión renal aguda asociada a aminoglucósidos fue rara, lo que refleja su uso limitado ya que este tipo de fármacos están bien identificados como potencialmente nefrotóxicos.

El mayor número de casos de LRA fueron escolares y adolescentes, lo que se explica por la edad habitual de presentación del diagnóstico más común que fue apendicitis, pero eso no deja exentos a los demás grupos de edad para el riesgo de nefrotoxicidad.

Llamó la atención encontrar oliguria en la mayoría de los casos de LRA, lo que puede explicarse por la deshidratación crónica que padece la población pediátrica por malos hábitos de alimentación, ya que se ha encontrado que sólo un 13 a 19 % de los escolares y adolescentes tienen una ingesta diaria de agua adecuada.<sup>20</sup> Esto hallazgo obliga a considerar esquemas de hidratación con aportes más altos de lo habitual en los niños hospitalizados que reúnen criterios NINJA.

Un dato interesante fue el hallazgo de que en más de la mitad de los casos con LRA había algún problema de malnutrición, ya sea desnutrición, sobrepeso u obesidad. Esta es una línea de investigación que debe continuar con un tamaño de muestra mayor para buscar una posible asociación del estado nutricional y el riesgo de nefrotoxicidad por variaciones tanto en la farmacocinética como en la función renal.

El presente estudio tiene la debilidad de un tamaño de muestra pequeño, pero la principal fortaleza fue el seguimiento prospectivo sistematizado que se dio a los pacientes con criterios de riesgo para nefrotoxicidad por medicamentos.

La línea de investigación debe continuar con dos enfoques: uno sobre el estado nutricional como fac-

tor de riesgo de nefrotoxicidad por medicamentos y otro sobre el seguimiento de la función renal de los

pacientes que cursaron con estos episodios breves de LRA.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas

VARIABLES	Sin lesión renal aguda n = 21	Con lesión renal aguda n = 6	p
<b>Sexo</b>			0.4 <sup>1</sup>
Niños	14	3	
Niñas	7	3	
<b>Edad (años)</b>	12 ± 4.3 <sup>a</sup>	11.3 ± 4.3 <sup>a</sup>	0.4 <sup>2</sup>
<b>Peso (kg)</b>	47 ± 22 <sup>a</sup>	52 ± 29 <sup>a</sup>	0.32 <sup>2</sup>
<b>Talla (m)</b>	1.5 ± 0.3 <sup>a</sup>	1.5 ± 0.3 <sup>a</sup>	0.4 <sup>2</sup>
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>	20.5 ± 5 <sup>a</sup>	21.2 ± 6 <sup>a</sup>	0.4 <sup>2</sup>
<b>Diagnósticos</b>			0.6 <sup>3</sup>
Patología quirúrgica abdominal*	18	4	
Infeccioso**	1	1	
Traumático**	2	1	

<sup>a</sup>Media y desviación estándar <sup>1</sup>Prueba exacta de Fisher <sup>2</sup>T de Student <sup>3</sup>Chi cuadrada  
 \*Apendicitis aguda  
 \*\*Artritis séptica, enfermedad diarreica aguda  
 \*\*\*Quemaduras, traumatismo craneoencefálico, avulsión de tejidos blandos.

**Tabla 2.** Medicamentos nefrotóxicos

Tipo de medicamento	Nombre	Sin lesión renal aguda	Con lesión renal aguda
Antibióticos	Metronidazol	17	4
	Vancomicina	2	2
	Ceftazidima	0	1
	Ampicilina	6	2
	Amikacina	5	1
	Piperacilina-Tazobactam	1	0
Antiinflamatorios no esteroideos	Ketorolaco	18	5
Inhibidor de bomba de protones	Omeprazol	13	3
Otros	Fluconazol	1	1
	Furosemide	4	2
	Espironolactona	1	0
	Sucralfato	1	1
	Morfina	1	1
	Digoxina	1	0
	Captopril	1	0
	Hidralazina	1	0
	Sildenafil	1	0



## CONCLUSIONES

Un 13 % de los niños hospitalizados presentan criterios para el tamizaje dentro de la estrategia NINJA y ocurre nefrotoxicidad por medicamentos en 1,7 %, siendo la oliguria la forma más frecuente de presentación.

Los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la bomba de protones son los medicamentos que con mayor frecuencia causan nefrotoxicidad.

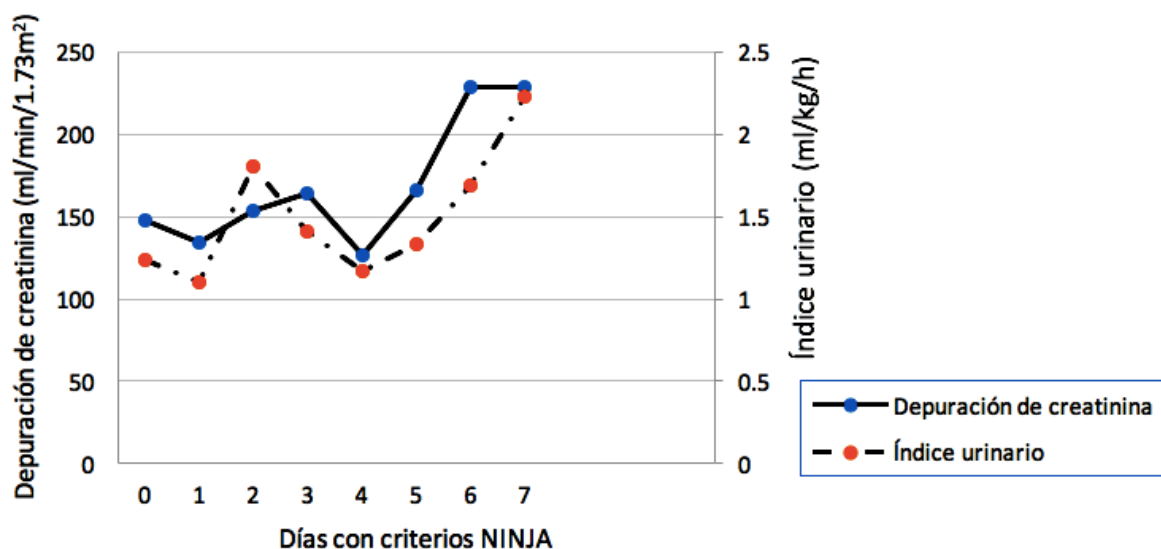
Las manifestaciones de nefrotoxicidad se presentan en los primeros 4 días de exposición y generalmente remiten antes de 7 días.

**Tabla 3.** Criterios NINJA y función renal

VARIABLES	Sin lesión renal aguda n = 21	Con lesión renal aguda n = 6	p
Criterios NINJA para riesgo de nefrotoxicidad por medicamentos ≥ 3 días con aminoglucósidos ≥ 3 nefrotóxicos simultáneos	3 18	1 5	0.7 <sup>1</sup>
Días con riesgo de nefrotoxicidad	4 (3-5) <sup>a</sup>	4 (3-11) <sup>a</sup>	0.4 <sup>2</sup>
Creatinina basal (mg/dL)	0.5 ± 0.2 <sup>b</sup>	0.5 ± 0.2 <sup>b</sup>	0.3 <sup>3</sup>
Creatinina más alta (mg/dL)	0.5 ± 0.2 <sup>b</sup>	0.6 ± 0.2 <sup>b</sup>	0.15 <sup>3</sup>
Número de veces de elevación de creatinina	1 ± 0.2 <sup>b</sup>	1.5 ± 0.8 <sup>b</sup>	0.01 <sup>3</sup>
Depuración de creatinina basal (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	124.3 ± 35.8 <sup>b</sup>	148.2 ± 53.1 <sup>b</sup>	0.1 <sup>3</sup>
Depuración de creatinina más baja (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	126.3 ± 29.1 <sup>b</sup>	109.3 ± 27.4 <sup>b</sup>	0.1 <sup>3</sup>
Uresis basal (ml/kg/h)	1.6 ± 0.7 <sup>b</sup>	1.2 ± 0.9 <sup>b</sup>	0.2 <sup>3</sup>
Uresis mínima (ml/kg/h)	1.2 ± 0.5 <sup>b</sup>	0.6 ± 0.3 <sup>b</sup>	0.01 <sup>3</sup>

<sup>a</sup>Mediana, rango intercuartil <sup>b</sup>Media, desviación estándar <sup>1</sup>Prueba exacta de Fisher <sup>2</sup>U de Mann-Whitney <sup>3</sup>T de Student

**Figura 1.** Promedio diario de la depuración de creatinina y uresis en los pacientes con lesión renal aguda



Los resultados de este estudio justifican la implementación de la estrategia NINJA en todos los hospitales que atienden pacientes pediátricos con patologías no críticas.

### Agradecimientos

QFB Isabel Saldaña y todo el departamento de laboratorio de Hospital General León, Guanajuato, México.

Personal becario y adscrito del servicio de pediatría de Hospital General León, Guanajuato, México.

## REFERENCIAS

- Sandokji I, Yamamoto Y, Biswas A, et al. A Time-Updated, Parsimonious Model to Predict AKI in Hospitalized Children. *J Am Soc Nephrol*. 2020; 31(6):1348-57. doi:10.1681/ASN.2019070745
- Miet Schetz, Joseph Dasta, et al. Drug-induced acute kidney injury. En: *Current Opinion in Critical Care*. Department of Intensive Care Medicine, University Hospital, Gasthuisberg, Leuven, Belgium 2005. pp.555-561.
- Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 347:1256-61.
- Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta*. 2005; 351:31-47.
- Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med*. 1999; 106:459-65.
- Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med*. 2004; 116:546-54.
- Pisoni R, Ruggenti P, Remuzzi G. Drug-induced thrombotic microangiopathy: incidence, prevention and management. *Drug Saf*. 2001; 24:491-501.
- Faustino J Rentería Díaz, José J Zaragoza Galván y cols. Uso de soluciones intravenosas y su relación con la lesión renal aguda en la Unidad de Terapia Intensiva. *Med Crit*. 2017; 31(3):136-9.
- Goldstein SL, Dahale D, Kirkendall ES, et al. A prospective multi-center quality improvement initiative (NINJA) indicates a reduction in nephrotoxic acute kidney injury in hospitalized children. *Kidney Int*. 2020; 97(3):580-588. doi:10.1016/j.kint.2019.10.015
- Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45(1):96-101.
- Moffett BS, Goldstein SL. Acute kidney injury and increasing nephrotoxic medication exposure in non critically ill children. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(4):856-863.
- Zappitelli M, Moffett BS, Hyder A, Goldstein SL. Acute kidney injury in non-critically ill children treated with aminoglycoside antibiotics in a tertiary healthcare centre: a retrospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(1):144-50.
- Colpaert K, Hoste E, Van Hoecke S, et al. Implementation of a real-time electronic alert based on the RIFLE criteria for acute kidney injury in ICU patients. *Acta Clin Belg Suppl*. 2007; (2):322-5.
- Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, et al. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Crit Care Med*. 2012; 40(4):1164-70.
- Stuart L. Goldstein, MD, Eric Kirkendall, MD, y cols. Electronic Health Record Identification of Nephrotoxin Exposure and Associated Acute Kidney Injury. *Pediatrics*. 2013; 756-67.
- Stuart L. Goldstein, Theresa Mottes, Kendria Simpson, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney International*. 2016; 1-9.
- Remuzzi G, Horton R. Acute renal failure: an unacceptable death sentence globally. *Lancet* 2013; 382: 2041-42.
- Menon S, Kirkendall ES, Nguyen H, Goldstein SL. Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. *J Pediatr*. 2014; 165(3):522-7.
- Kidney International Supplements. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. *Kidney Int Suppl* 2012; 2:8. Copyright © 2012
- Piernas C, Barquera S, Popkin BM. Current patterns of water and beverage consumption among Mexican children and adolescents aged 1-18 years: analysis of the Mexican National Health and Nutrition Survey 2012. *Public Health Nutr*. 2014 Oct;17(10):2166-75. doi: 10.1017/S1368980014000998. Epub 2014 May 27. PMID: 24866372.

# SÍNDROME DE BARTTER TIPO I.

## Reporte de caso

Dairo Eustasio Bruges Ruiz<sup>a</sup>, Camilo Alfonso Vallejo Castillo<sup>b</sup>,  
Mariam Baghdoust de la Peña<sup>c</sup>, Wilmer Andrés Buitrago Hernández<sup>c</sup> y  
Natalia Alejandra Agudelo Cruz<sup>c</sup>

### RESUMEN

#### Introducción

El síndrome de Bartter (SB) es una tubulopatía de carácter hereditario de transmisión autosómica recesiva, caracterizado por hipokalemia, alcalosis metabólica, hiperaldosteronismo con hiperreninemia y tensión arterial normal. Se genera por una alteración en la reabsorción de cloruro de sodio en la rama ascendente del ASA Henle y/o en el túbulo contorneado distal.

#### Metodología

Se presenta el caso de un paciente masculino de 6 años y cinco meses, con un síndrome de Bartter tipo 1, quien ingresa por retraso en el crecimiento. Como antecedentes de importancia tiene prematuridad extrema (28 semanas), bajo peso al nacer (1340 gramos) y polihidramnios severo e infección de vías urinarias a los 6 meses de edad. Durante los primeros meses de edad presentó hipokalemia persistente y alcalosis metabólica por lo que se hizo la impresión diagnóstica de Síndrome de Bartter con confirmación molecular por secuenciación Sanger evidenciando una mutación en el gen SLC12A1- c.2281 VARIANTE SLC12A1 c 530\_531 dup.

#### Conclusiones

El SB es una tubulopatía congénita con baja incidencia, la cual debe ser sospechada en el contexto de retraso en el crecimiento, polihidramnios en el embarazo y con manifestación de hipokalemia persistente asociado a alcalosis metabólica, sin hipertensión. Un diagnóstico precoz puede prevenir alteraciones en el desarrollo pondoestatural y el balance metabólico del paciente.

**Palabras clave:** *Bartter, tubulopatía, hipokalemia, alcalosis metabólica*

### ABSTRACT

The Bartter syndrome (BS) is a hereditary tubulopathy, of autosomal recessive transmission characterized by hypokalemia, metabolic alkalosis, hyperaldosteronism, hyperreninemia with normal blood pressure. It is caused by an inadequate resorption of sodium chloride in the ascending branch of the Henle ASA and/ or in the distal convoluted tubule.

We report a Case of a 6 years and 5 months male patient with type 1 Bartter syndrome, who was admitted to the hospital with a failure to thrive. With the background of extreme prematurity (28 weeks) and low birthweight (1340 grams), severe polyhydramnios and urinary tract infection at 6 months of age. The diagnosis was suspected for persistent hypokalemia and metabolic alkalosis, and confirmed by genetic tests that show a mutation in the gene SLC12A1-c. 2281C variant SLC12A1 c. 530\_531 dup. whereby treatment is started and follow-up is continued.

a. Médico Pediatra Especialista en Nefrología.

b. Médico Internista Especialista en Nefrología.

c. Estudiante Medicina.

Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Departamento de Nefrología-Hospital Universitario

San José de Bogotá.

## Conclusions

The SB is a congenital tubulopathy with low incidence, which should be suspected in the context of delayed growth, polyhydramnios in pregnancy and persistent hypokalemia associated with metabolic alkalosis, without hypertension. An early diagnosis can prevent alterations in growth and homeostasis of the patient.

**Key words:** *Tubulopathy, Bartter, Hypokalemia.*

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Bartter descrito por primera vez en 1960 por Frederic Bartter, es un defecto genético autosómico recesivo, en el cual se compromete principalmente la porción ascendente del asa de Henle. Se caracteriza por hipokalemia asociada a alcalosis metabólica, hiper calciuria e hiper aldosteronismo hiperreninémico, con presión arterial normal. Se puede sospechar y diagnosticar antes del nacimiento evitando muchas de sus complicaciones, las cuales dependen de la variante de la enfermedad que presente el paciente<sup>1</sup>. Las variantes más conocidas son: Bartter prenatal (tipo 1 y 2), causada por la pérdida de la función del cotransportador sodio-potasio-2 cloro (NKCC2) codificado en el gen *SCL12A1* y del canal de potasio (ROMK) codificado por el gen *KCNJ1* respectivamente. Bartter clásico (tipo 3) causado por la mutación en el canal del cloro *CLCNKB*. El Bartter neonatal con sordera neurosensorial (tipo 4), causado por la mutación de la Barttina, y la Hipocalcemia autosómica dominante (AD) con síndrome de Bartter (tipo 5), secundario a mutaciones en el receptor de calcio<sup>2,3</sup>.

El síndrome de Gitelman presenta también una alteración del canal cotransportador de Sodio-cloro del túbulo contorneado distal sensible a tiazidas (NCCT) y constituye un diagnóstico diferencial. Se calcula que tiene una prevalencia en Estados Unidos de 1,2 por cada 1.000.000 de habitantes, sin embargo en Colombia no hay datos conocidos sobre su prevalencia<sup>4</sup>.

A continuación, se presenta el caso de un paciente quien consulta al hospital San José de Bogotá con hipokalemia y retraso en el crecimiento, quien actualmente se encuentra en seguimiento por nefrología pediátrica.

## CASO CLÍNICO

Paciente quien consulta a los 13 meses de edad al servicio de nefrología pediátrica, es producto del tercer embarazo, pretérmino de 28 semanas de edad gestacional con peso de 1340 gramos. La madre presentó polihidramnios severo.

El paciente en la primera valoración presenta peso de 6,0 Kg, talla de 67 cm con evidente retraso en el crecimiento (inferior a -2DE), en la inspección del examen físico se encontró fascias triangular, frente prominente, orejas protuberantes y comisuras labiales hacia abajo (imagen 1), como se ha descrito en la literatura<sup>5,6</sup>. En las imágenes diagnósticas tiene ecografía renal con aumento de la ecogenicidad en las pirámides de aspecto cálcico (riñón derecho: 41,1 mm de longitud y Parenquima: 2mm, pelvis: 1,8mm, riñón izquierdo: 47,7mm de longitud y Parenquima: 3,1mm).

Se sospechó del síndrome de Bartter por presentar polihidramnios severo durante la gestación, retraso en la talla e hipokalemia con alcalosis metabólica. Los paraclínicos iniciales del paciente descritos en la tabla<sup>1</sup> denotan una Fracción excretada de potasio incrementada, con hiper calciuria y anión gap urinario aumentado (+27) con lo cual se requiere continuar con confirmación genética, que en el momento del diagnóstico clínico no se encontraba disponible. Se inició suplementación con potasio (1 mEq/Kg/día) e hidroclorotiazida 25 mg/día para el control de la hiper calciuria, además control periódico de gases y relación calcio/creatinina con mejoría parcial y estabilización de niveles séricos de potasio. Con la disponibilidad actual de las pruebas genéticas se encuentra en el paciente la mutación del gen *SLC12A1*-c.2281C variante *SCL12A1* c 530\_531dup, con lo cual se confirma el diagnóstico.

En los posteriores controles se evidenció una ganancia en cuanto al peso y la talla, además, se le realiza un ajuste en las dosis del suplemento de potasio (2 mEq/Kg/día).

Tras 24 meses de seguimiento, por persistencia de calciuria y niveles elevados de renina y aldosterona se inicia ibuprofeno a 5 mg/kg/dosis cada 12 horas, continua con suplemento de potasio oral a igual dosis e hidroclorotiazida a 25 mg/día, observando mejoría clínica determinada por disminución de los niveles séricos de renina y niveles estables de calciuria, además aumento del potasio sérico.

**Tabla 1.** Evolución paraclínica y del tratamiento

<b>Cronología</b>	<b>Hallazgos</b>
<b>Paraclínicos iniciales al diagnóstico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pH: 7.5, HCO<sub>3</sub>: 26,5 mMol/L (Alcalosis Metabólica).</li> <li>- Creatinina: 0,45 mg/dL, Bun: 18.5 mg/dL</li> <li>- Tasa de Filtración glomerular: 108 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Fracción Excretada de K<sup>+</sup>: 37%(↑) Potasio sérico: 2,6 mEq/L (↓)</li> <li>- Fracción Excretada de Na<sup>+</sup>: 0,42%</li> <li>- Magnesio: 2,37 mg/dl, Fosforo: 4,8 mg/dL</li> <li>- Fracción Excretada de Mg<sup>+</sup>: 0,05%</li> <li>- Anión Gap Urinario: +27(↑)</li> <li>- Uroanálisis: Isostenuria, Ph: 9, sin proteinuria</li> <li>- Renina &gt;289,5 pg/ml (Valor Normal: 2.63-27.6 pg/ml)</li> <li>- Aldosterona 1534 pg/ml (Valor normal en reposo 10-160 pg/ml).</li> <li>- Relación calciuria/creatinuria: 1,58 (↑) Vitamina D: 25 ng/ml</li> </ul>
<b>Con suplementación de potasio oral 2mEq/L e hidroclorotiazida 25 mg/día</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- pH: 7.37, HCO<sub>3</sub>: 29,9 mMol/L.</li> <li>- Creatinina: 0,46 mg/dL, Bun: 8,79 mg/dL</li> <li>- Tasa de Filtración glomerular: 104 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>- Fracción Excretada de K<sup>+</sup>: 31,6% Potasio sérico: 3,1 mEq/L</li> <li>- Fracción Excretada de Na<sup>+</sup>: 0,61%</li> <li>- Uroanálisis: Isostenuria, Ph: 7,5, sin proteinuria</li> <li>- Renina &gt;500 pg/ml (Valor Normal: 2.63-27.6 pg/ml)</li> <li>- Aldosterona: 983 pg/ml (Valor Normal en reposo 10-160 pg/ml).</li> <li>- Relación calciuria/creatinuria: 0,92</li> </ul>



<p><b>Posterior al uso de ibuprofeno 5 mg/kg/dosis cada 12 horas, más tratamiento previo</b></p>	<p>-pH: 7.48, HCO<sub>3</sub>: 24,8 mMol/L.</p> <p>-Creatinina: 0,54 mg/dL, Bun: 14 mg/dL</p> <p>-Tasa de Filtración glomerular: 107 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <p>-Fracción Excretada de K<sup>+</sup>: 18,1%      Potasio sérico: 3,5 mEq/L</p> <p>-Uroanálisis: Isostenuria, Ph: 7, sin proteinuria</p> <p>-Renina: 444 pg/ml (Valor Normal: 2.63-27.6 pg/ml)</p> <p>-Aldosterona: 329 pg/ml (VN reposo 10-160 pg/ml).</p> <p>-Relación calciuria/creatinuria: 0,37</p>
--	---

**Imagen 1.** Fascias características del síndrome de Bartter: fascias triangular, frente prominente, orejas protuberantes y comisuras labiales hacia abajo



(El paciente y los familiares autorizan la publicación de esta imagen)

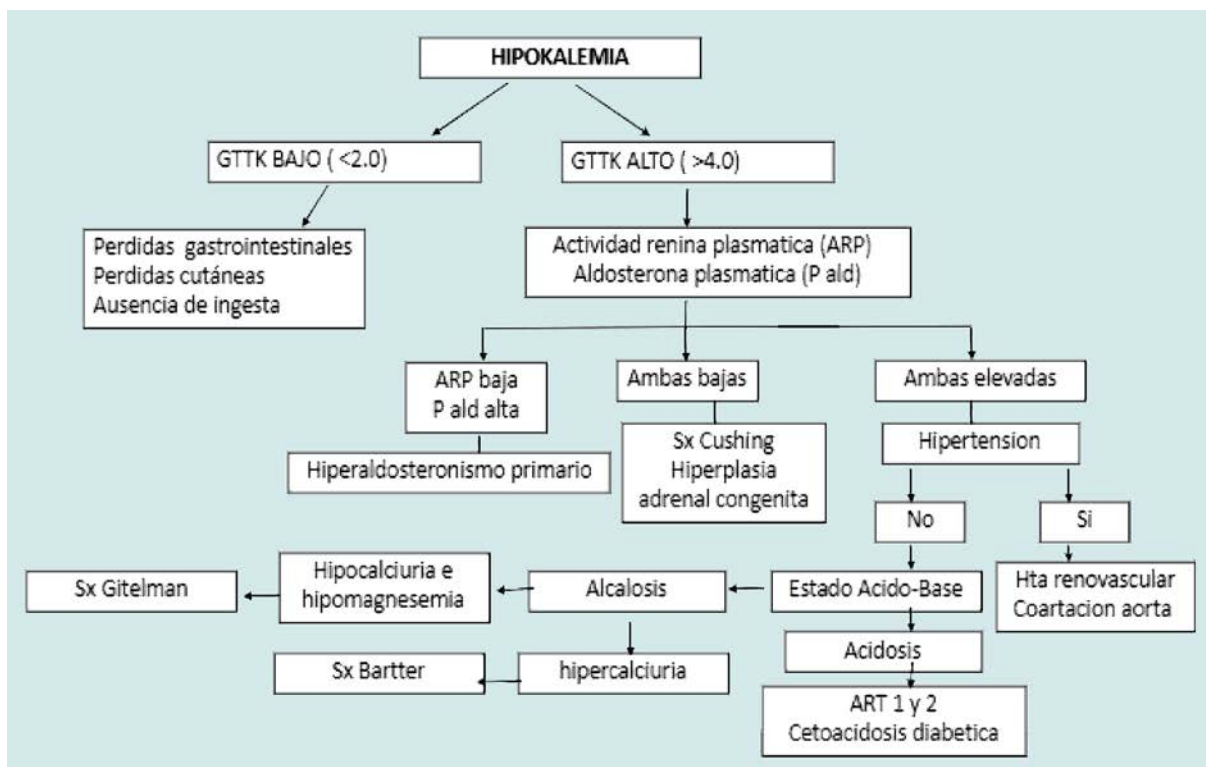
## DISCUSIÓN

El síndrome de Bartter de tipo neonatal presentado en este caso es el tipo 1, que se manifiestan principalmente por presentar polihidramnios causado por poliuria fetal, parto prematuro, poliuria grave, hipercaliuria y nefrocalcinosis precoz. El potasio tiene un papel fundamental en el mantenimiento de diversas funciones celulares como: crecimiento,

síntesis de proteínas y de ADN, control del volumen celular y mantenimiento del equilibrio ácido-base. Por lo tanto la hipokalemia genera la alteración en el crecimiento marcada y el desarrollo en la fascias del paciente<sup>7</sup>. Es una característica clave en estos pacientes los niveles elevados de Prostaglandina E<sub>2</sub> (PgE<sub>2</sub>) que son generadas por una respuesta compensatoria a la absorción alterada de potasio, sodio y cloro generado por la mutación del gen SLC12A1, estos niveles incrementados de PgE<sub>2</sub> estimulan el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAS) incrementando la hipokalemia y causando Isostenuria, observándose hipertrofia del aparato yuxtglomerular, llama la atención que son pacientes normotensos a pesar de tener muy activado el eje RAS, esto es ocasionado por la falta de respuesta de los vasos sanguíneos a la Angiotensina II<sup>8</sup>.

El tratamiento del Bartter consiste inicialmente en la suplementación con potasio oral, además del uso de tiazidas para el manejo de la hipercaliuria y aminorar la nefrocalcinosis previniendo así la progresión a enfermedad renal crónica y las complicaciones asociadas tales como la debilidad muscular e isquemia miocárdica<sup>9</sup>. En los últimos años se ha utilizado aines en el contexto de niveles elevados de PgE<sub>2</sub> asociado a hiperaldosteronismo hiperreninémico, lo cual nos permite usar como marcador de respuesta al manejo, la normalización de los niveles de renina y aldosterona, en este caso clínico se definió inicio de ibuprofeno con disminución importante de estos

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de Bartter



niveles, además de estabilización de la calciuria y mejoría de la hipokalemia sin deterioro de la tasa de filtración glomerular.<sup>3</sup>

Es importante explicar a los familiares el contexto clínico de este síndrome, para el consejo genético y resaltar la alta supervivencia que se tiene con un control adecuado de los síntomas y la vida normal que pueden llevar estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- da Silva Cunha T, Heilberg IP. Bartter syndrome: causes, diagnosis, and treatment. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 2018;11:291.
- Vijayakumar M, Nammalwar B. *Principles and Practice of pediatric nephrology*. 2.<sup>a</sup> ed. M Vijayakumar; 2013.
- Gasongo G, Greenbaum LA, Niel O, Kwon T, Macher MA, Maisin A, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in children with Bartter syndrome. (1432-198X (Electronic)).
- Pérez JJJ, Martínez LFJ, Alvarado EFG. Síndrome de Bartter. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Revista Med*. 2011;19(2):185-206.
- James T Fau - Holland NH, Holland Nh Fau - Preston D, Preston D. Bartter syndrome. Typical facies and normal plasma volume. (0002-922X (Print)).
- Madrigal G, Saborio P, Mora F, Rincon G, Guay-Woodford L. Bartter syndrome in Costa Rica: A description of 20 cases. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 1997;11:296-301.
- CAMACHO AM, BLIZZARD RM. Congenital hypokalemia of probable renal origin: A newly described entity due to an inherited metabolic defect. *American Journal of Diseases of Children*. 1962;103(4):535-55.
- Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2000;93(4):207-15.
- Burgos LM, Domínguez M, Battioni L, Costabel JP, Trivi M. Cambios electrocardiográficos asociados a hipopotasemia: Alteraciones del segmento ST imitando isquemia miocárdica de múltiples territorios. *Revista chilena de cardiología*. 2017;36(3):244-8.

# DIABETES INSÍPIDA CENTRAL.

## Reporte de un caso y revisión de la literatura

Enrique O. Guadarrama<sup>a</sup>, Sandra Enciso Pelaez<sup>a</sup>, Patricia Medina Bravo<sup>b</sup>,  
Mara Medeiros<sup>a,c</sup>

### RESUMEN

La diabetes insípida se caracteriza por poliuria, polidipsia y glucosa sérica normal. En este reporte de caso, presentamos a un paciente con antecedente de polidipsia y poliuria desde los dos años de edad, que fue diagnosticado erróneamente como acidosis tubular renal y recibió tratamiento alcalinizante e hidroclorotiazida durante tres años sin mejoría.

Al hacer una revaloración del caso, suspendiendo el tratamiento y con prueba de deprivación hídrica, se realizó el diagnóstico de diabetes insípida central.

Posterior al inicio de tratamiento con desmopresina mejoró clínicamente, con ganancia ponderal aceptable y seguimiento endocrinológico, apoyo nutricional y suspensión de tratamiento alcalinizante. La poliuria y polidipsia son signos y síntomas que pueden presentarse en patologías ya sea renales o de sistema nervioso central.

Se hace una revisión de la diabetes insípida que debe distinguirse entre central y nefrogénica, así como de los elementos diagnósticos fundamentales para la sospecha de acidosis tubular renal.

**Palabras clave:** *Diabetes insípida central, acidosis tubular renal, falla para crecer, polidipsia, poliuria, prueba de deprivación hídrica.*

### ABSTRACT

Diabetes insipidus is characterized by polyuria, polydipsia and normal serum glucose. In this case report, we present a male patient with history of polydipsia and polyuria since two years old, who was wrongly diagnosed as renal tubular acidosis and received alkalinizing treatment and hydrochlorothiazide for three years without improvement.

After a reassessment of the case, withdrawing the alkalinizing treatment and water deprivation test, the diagnosis of central insipid diabetes was made.

After treatment with desmopressin, he improved clinically, with acceptable weight gain and endocrinological follow-up, nutritional support and definite withdrawal of alkalinizing treatment. Polyuria and polydipsia are signs and symptoms that can occur in a variety of pathologies, either renal or central nervous system system.

A review of diabetes insipidus is made, which should be distinguished between central and nephrogenic origin, also analyzing the diagnostic parameters for renal tubular acidosis.

### INTRODUCCIÓN

La diabetes insípida se define como una enfermedad que se caracteriza por eliminación de volúmenes elevados de orina diluida. Es causada por

a. Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

b. Departamento de Endocrinología. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México.

c. Departamento de Farmacología. Universidad Nacional Autónoma de México.

**Correspondencia:** Mara Medeiros. medeiro.mara@gmail.com

insuficiencia para la secreción de hormona arginina vasopresina (AVP) u hormona antidiurética, provocando la forma neurogénica o central (DIC), o por incapacidad del riñón para responder a la AVP circulante, llamada diabetes insípida nefrogénica<sup>1</sup>.

La AVP tiene importante acción en la excreción de orina y por lo tanto en el equilibrio hídrico siendo su principal acción biológica la conservación de agua corporal promoviendo la reabsorción de agua en el túbulo colector de la nefrona<sup>2</sup>.

La DIC es una enfermedad rara de origen hipotalámico-hipofisario, que consiste en la deficiencia en la síntesis de AVP, la cual puede ser permanente y transitoria, esta última también llamada subclínica la cual se caracteriza por lesión exclusiva del infundíbulo hipofisario o hipofisis posterior asociada a un proceso autoinmune o al embarazo, sin lesión en núcleos hipotalámicos y clínica insidiosa<sup>3</sup>. Tiene prevalencia reportada de 1:25000<sup>4</sup>. Puede ser causada por destrucción o degeneración neuronal en los núcleos supraópticos o paraventricular hipotalámicos, originada por lesiones diversas o enfermedades inflamatorias, o bien resultado de cirugía o trauma craneal; 20 a 50% de casos son considerados idiopáticos<sup>5,6</sup>.

Se caracteriza clínicamente por retraso en el crecimiento en hasta 42% de casos y talla baja en 23%<sup>7</sup>. Sin embargo, la poliuria, con excreción de volúmenes elevados (mayor de 4 mL/Kg/hr en niños y de 6 mL/Kg/hr en neonatos o 90-100 mL/m<sup>2</sup>SC/hr) de orina hipotónica (menos de 250 mmol/Kg) y polidipsia (más de 2 L/m<sup>2</sup>/día o más de 5 L al día) son las manifestaciones más comunes e incipientes<sup>6,8,9</sup>. Se ha reportado recientemente una incidencia de DIC en 1 de cada 5 pacientes con sospecha de trastornos endocrinológicos que cursan tanto con poliuria como polidipsia<sup>10</sup>.

Ante la presencia de poliuria es necesaria la búsqueda intencionada de elementos que soporten causas conocidas de este síntoma, descartando de primera instancia su asociación con exceso de solutos urinarios, como es el caso de hipercalcemia o glucosuria<sup>10,11</sup>.

Para el diagnóstico definitivo de DIC además de los elementos clínicos y posterior a descartar los elementos diagnósticos relacionados pueden ser: morfológico, a través de resonancia magnética nuclear de cráneo; hormonal, sobre todo en relación a deficiencias agregadas de hipofisis anterior; sisté-

mica, en relación a la presencia de algún proceso inflamatorio generalizado o metástasis hipofisaria; hereditaria, que consisten en menos del 10% de las formas de presentación<sup>4,12</sup>.

La prueba de privación hídrica de 7 horas o menos, usualmente es suficiente para el diagnóstico; este estudio debe suspenderse si la pérdida de peso excede 5 % del inicial y/o el sodio sérico es mayor de 145 mEq/L y/o la osmolaridad plasmática es mayor de 300 mOsm/KgH<sub>2</sub>O y/o la osmolaridad urinaria incrementa a lo normal<sup>4</sup>. El tratamiento específico consiste en el incremento de la ingesta de líquidos o uso de vasopresina sintética, con diferentes formas de presentación y con dosis acorde a la edad y peso del paciente<sup>12</sup>.

La acidosis tubular renal (ATR) consiste en un grupo de enfermedades caracterizadas por acidosis metabólica hiperclorémica por incapacidad tubular renal de retención de bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) o de secretar iones hidrógeno (H<sup>+</sup>), con una tasa de filtrado glomerular normal o moderadamente disminuida<sup>13,14</sup>. La mayor parte de casos pediátricos son resultado de defectos genéticos diversos y su prevalencia es muy baja. La presentación clínica asociada, se da desde los primeros años de vida y se caracteriza por historia de vómito, poliuria, polidipsia y avidez por alimentos salados en todos los pacientes; en aquellos niños con retraso en el diagnóstico también presentan falla para crecer, estatura baja, raquitismo refractario y alteraciones óseas ocasionadas por la acidosis persistente.

El abordaje diagnóstico específico de ATR se logra verificando previamente que no existan patologías que causen acidosis metabólica hiperclorémica como: diarrea crónica, presencia de ileostomía o ureterosigmoidostomía, recomendando el abordaje con exámenes de laboratorio en pacientes con evidencia de talla baja, con o sin otros datos clínicos sugestivos y realizar el diagnóstico de ATR si existe la presencia simultánea de los parámetros siguientes: 1) pH sérico menor a 7,37, 2) HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> sérico menor a 18 meq/L en niños menores de 2 años de edad, menor a 19 meq/L en pacientes de 2 a 5 años de edad. El tratamiento alcalinizante resuelve la sintomatología y lleva al control metabólico<sup>15</sup>.

Recientemente en México se han realizado estudios para la revisión clínica de pacientes con antecedente de ATR, encontrando en una serie de 170 pacientes con ese diagnóstico que sólo 1,8% real-





miento por una semana y fue admitido en nuestro hospital para estudio.

Como parte del abordaje diagnóstico, fue realizada la prueba de deprivación hídrica con peso inicial de 15,6 Kg, sodio sérico 138 mEq/L, potasio sérico 4,1 mEq/L, creatinina de 0,3mg/dL, osmolaridad sérica calculada de 284,5 mOsmKg, osmolaridad urinaria calculada de 66,25 mOsmKg y densidad urinaria 1001, así como glucosa sérica reportada dentro de la normalidad.

En la segunda hora de la prueba, perdió el 3 % de su peso, presentando volumen urinario de 600 mL y gasto urinario de 454 mL/m<sup>2</sup>/hr. Se llevó a cabo la aplicación de 10 µg de desmopresina intranasal en dosis única, permitiendo posteriormente la ingesta de líquidos a libre demanda.

Al final de la prueba de restricción se documentó sodio sérico de 145 mEq/L, potasio sérico 4,2 mEq/L, creatinina sérica 0,3 mg/dL, osmolaridad sérica 298,5 mOsmKg, osmolaridad urinaria 68,06 mOsmKg.

Posterior a 8 horas de administración nasal de desmopresina el paciente presentó un total de 3 micciones con volúmenes de 50 a 100 mL, considerados normales. Fue catalogado como DIC idiopática, iniciando tratamiento médico con desmopresina 0,1 mg vía oral cada 8 hrs en presentación de tabletas y suspensión definitiva de tratamiento alcalinizante. En la *Tabla 1* se muestra el seguimiento en peso y bioquímico durante la prueba de restricción hídrica.

## SEGUIMIENTO Y RESULTADOS

En el seguimiento médico ha requerido ajustes intermitentes de las dosis de desmopresina y se llevó a cabo perfil hormonal completo con evidencia de probable deficiencia de hormona del crecimiento, ya que crece por debajo de la talla blanco familiar esperada, aunque con velocidad de crecimiento de 6 cm por año en 14 meses (p75) e IMC en p5, se mantiene en el percentil 10 de peso para la edad y el diagnóstico de talla baja. Clínicamente con remisión de poliuria y polidisia, así como de uresis nocturnas. Cuenta con sodio sérico y osmolaridad urinaria dentro de parámetros normales, sin evidencia de acidosis metabólica, estudios de resonancia magnética de cráneo sin evidencia de alteración.

## CONCLUSIÓN

La poliuria es un verdadero dilema clínico, compartido por múltiples padecimientos<sup>18,19</sup>. Ante un paciente con poliuria deben considerarse el tiempo de evolución, su relación con fiebre, falla para crecer, antecedente de trauma o neurocirugía. Si bien dentro de las causas de poliuria existen alteraciones renales que se caracterizan por pérdida renal de sal, como son el Síndrome de Fanconi que cursa con acidosis tubular renal, además del síndrome de Bartter y nefronoptosis, es indispensable sobre todo ante un paciente sin elementos diagnósticos orientadores a estas causas, hacer la prueba de deprivación de agua con la administración de desmopresina, para poder distinguir entre estados poliúricos como son la DIC y la nefrogénica, lo cual permitirá dar un tratamiento adecuado.

El caso que presentamos recibió tratamiento alcalinizante innecesario durante varios años. Se ha reportado que en nuestro país se abusa del diagnóstico de acidosis tubular renal en niños con falla de medro, por lo que es importante realizar una evaluación cuidadosa y exhaustiva de cada caso.

En 2016 se publicó una guía de CENETEC para el diagnóstico de acidosis tubular renal que detalla los elementos diagnósticos y abordaje necesario del paciente con sospecha de esta patología. El caso aquí presentado además de cursar característicamente con poliuria, nunca presentó acidosis metabólica ni hipercloremia, que son elementos fundamentales para el diagnóstico, además posterior al inicio del tratamiento alcalinizante no presentó mejoría de la sintomatología ni incremento ponderal.

Una vez realizado el diagnóstico correcto de DIC las condiciones del paciente mejoraron notablemente ya que con el tratamiento con desmopresina el paciente logró dormir toda la noche sin despertarse, controló esfínteres, mejoró su rendimiento escolar y el crecimiento.

## Consideraciones éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de los padres del paciente para realizar este reporte de caso.

## Agradecimientos y conflictos de interés

Agradecemos el apoyo del personal de la Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología para la atención de este paciente.

Los autores declaran no tener conflicto de interés con respecto a este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Velásquez J L. Diabetes insípida nefrogénica. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(6):332-8.
2. Bockenbauer D, Bichet DG. Urinary concentration: different ways to open and close the tap. *Pediatr Nephrol* 2014;29(8):1297-303.
3. Bellastella A, Bizzarro A, Colella C, Bellastella G, Sinisi AA, De Bellis A. Subclinical diabetes insipidus. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2012;26(4):471-83.
4. Di Iorgi N, Morana G, Napoli F, Allegri AE, Rossi A, Maghnie M. Management of diabetes insipidus and adipsia in the child. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2015;29(3):415-36.
5. Maghnie M, Cosi G, Genovese E, Manca-Bitti ML, Cohen A, Zecca S, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. *NEJM* 2000;343(14):998-1007.
6. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Horm Res Paediatr* 2012;77(2):69-84.
7. Liu SY, Tung YC, Lee CT, Liu HM, Peng SF, Wu MZ, et al. Clinical characteristics of central diabetes insipidus in Taiwanese children. *J Formo Med Assoc* 2013;112(10):616-20.
8. Yuksel OH, Kivrak M, Sahin A, Akan S, Urkmez A, Verit A. A case of idiopathic diabetes insipidus presented with bilateral hydronephrosis and neurogenic bladder: A pediatric case report and literature review. *Can Urol Assoc J* 2015;9(11-12):E817-20.
9. Wong LM, Man SS. Water deprivation test in children with polyuria. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2012;25(9-10):869-74.
10. Haddad NG, Nabhan ZM, Eugster EA. Incidence of central Diabetes Insipidus in Children Presenting with polydipsia and polyuria. *Endocrine Practice* 2016;22(12):1383-6.
11. Mishra G, Chandrashekhar SR. Management of diabetes insipidus in children. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2011;15 Suppl 3:S180-7.
12. Dabrowski E, Kadakia R, Zimmerman D. Diabetes insipidus in infants and children. *Best Pract Clin Endocrinol Metab* 2016;30(2):317-28.
13. Santos F, Gil-Pena H, Alvarez-Alvarez S. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(2):206-10.
14. Santos F, Ordonez FA, Claramunt-Taberner D, Gil-Pena H. Clinical and laboratory approaches in the diagnosis of renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2015;30(12):2099-107.
15. Gil-Pena H, Mejia N, Santos F. Renal tubular acidosis. *J Pediatr* 2014;164(4):691-8.e1.
16. Enciso S, et al. Mitos y realidades de la acidosis tubular renal en México. *Arch Latin Nefr Ped* 2016;6(2):40-8.
17. Diagnóstico y tratamiento de la acidosis tubular renal en pacientes pediátricos. *Guía de Evidencias y Recomendaciones*. México: CENETEC. 2016.
18. Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J*. 2018;48(3):244-53.
19. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *Press Med* 2021;27:50(4):10493.

# VTEC Argentina 2022

1º Simposio Argentino sobre *Escherichia coli* productor de toxina Shiga responsable del Síndrome Urémico Hemolítico



## LIBRO DE RESÚMENES (2)

Del 20 al 22 de abril de 2022 se celebró el **1º Simposio Argentino sobre *Escherichia coli* productor de toxina Shiga responsable del Síndrome Urémico Hemolítico**.

El evento tuvo lugar en la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires (UBA) y en el EEA-AMBA-Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA).

El mismo fue organizado de manera conjunta por el INTA, la Facultad de Medicina-UBA, la Asociación Argentina de Microbiología (AAM) y la Asociación Civil “Lucha contra el Síndrome Urémico Hemolítico” (LuSUH).

**En este número continuamos con la publicación de trabajos presentados.**



## ESCHERICHIA COLI DIARREIGÉNICA EN FRUTILLAS DEL CINTURÓN FRUTIHORTÍCOLA DE LA PLATA

**LONDERO A, COSTA M, GALLI L.**

Instituto de Genética Veterinaria "Ing. F. Noel Dulout" (IGEVET-CONICET/FCV-UNLP). [lgalli@igevet.gov.ar](mailto:lgalli@igevet.gov.ar)

Las frutillas son un alimento que se consume mayormente fresco, siendo de riesgo para la transmisión de patógenos alimentarios. Esto se ve agravado por la práctica de utilizar estiércol, sin controles en la calidad de su compostaje, como fertilizante o riego con aguas contaminadas. El objetivo del presente trabajo fue analizar la presencia de *E. coli* diarreigénica (DEC), incluida *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) y *E. coli* O157, en frutillas del cinturón frutihortícola de La Plata. Se analizaron 22 muestras de frutillas colectadas, entre noviembre y diciembre de 2021, directamente en quintas del gran La Plata o compradas en boca de expendio minorista, provenientes del mercado central de Buenos Aires. Cada muestra estuvo compuesta de un pool de 5 sub-muestras de 25 g. Se colocaron 125 g de frutillas cortadas en cuartos, en 1125 ml de caldo Trypticasa de Soja Modificado con 8 mg Novobiocina/L (TSBm, Acumedia Manufacturers) para la búsqueda de DEC. Del mismo modo se procedió para realizar el recuento de coliformes y *E. coli* (petrifilm, 3M) pero utilizando agua peptonada. El caldo TSBm se incubó a 37°C durante 18-24 hs. La presencia de DEC se evaluó mediante PCR múltiple para la detección de los genes *eae*, *aggR*, *iha*, *stx*, *LT*, *STa* y *STb*, realizada a partir de ADN extraído del caldo de enriquecimiento y de la zona de crecimiento confluyente de placas de agar MacConkey (Biokar Diagnostics). Para ello, se centrifugó 1,5 mL del caldo de enriquecimiento y el pellet se sembró por agotamiento en estrías en placas con agar MacConkey, que se incubaron a 37°C por 18-24 h. Para el aislamiento de *E. coli* O157 se realizó separación inmunomagnética (DynaL Biotech, Oslo, Norway), a partir de 1 mL de caldo de enriquecimiento, según las indicaciones del fabricante. El número de bacterias coliformes fue variable, hallándose valores entre 0 y 28000 UFC/g de frutillas. Se detectó la presencia de *E. coli* en 8 de las muestras evaluadas con un promedio de 485 UFC/g de frutillas. No se detectó la presencia de genes de virulencia para DEC, en los caldos de enriquecimiento, en ninguna de las muestras analizadas. En concordancia con este resultado tampoco se obtuvieron resultados positivos a partir del ADN extraído de la zona de confluencia de las placas de MacConkey, ni se observaron colonias típicas de *E. coli* O157 en Agar MacConkey- Sorbitol y Fluorocult. Los resultados por lo tanto indican que a pesar del elevado recuento de *E. coli* en algunas muestras (incumplimiento de los criterios microbiológicos del Código Alimentario Argentino), hubo ausencia de microorganismos patógenos (DEC, STEC, *E. coli* O157) en las muestras analizadas de frutillas del cinturón frutihortícola de La Plata, en las condiciones ensayadas.

## LA IMPORTANCIA DE LA ENSEÑANZA DE LAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR ALIMENTOS (ETA) Y LAS ZONOSIS COMO POLÍTICA EDUCATIVA

**LAMPERT D<sup>1</sup>, LEOTTA G<sup>2</sup>, PORRO S<sup>3</sup>.**

1. Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes/CONICET. 2. Instituto de Genética Veterinaria/CONICET, UNLa Plata. 3. Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes. [damian.lampert@gmail.com](mailto:damian.lampert@gmail.com)

Las ETA y las zoonosis, no están presentes en los diseños curriculares del nivel inicial, primario y secundario. Asimismo, en los planes de estudio de los profesorado de Biología y Química, tampoco se hacen presente. Es importante mencionar que la última reforma curricular de la escuela secundaria se realizó en el 2007, mientras que los profesorado siguen con *currículum* de 1999. De un análisis realizado, se encontró que el profesorado suele asociar a las ETA como enfermedades nutricionales y a las zoonosis, como centros de atención de animal. Este resultado es fundamental para diseñar políticas de formación y actualización del profesorado en materia de inocuidad alimentaria. Estas enfermedades se hacen presentes en los diseños curriculares de la escuela agraria y técnica con orientación en alimentos. Sin embargo, no existe en el mercado editorial, libros de texto que las trabajen. El objetivo de este trabajo es desarrollar propuestas y materiales educativos y resaltar la importancia de trabajar las ETA y las zoonosis en la escuela. Este trabajo forma parte de una tesis doctoral, financiada por el CONICET. En primer lugar, se realizó un análisis exploratorio y descriptivo de los diseños curriculares y libros de texto de todas las asignaturas de nivel medio, con el fin de conocer la presencia y el abordaje de la temática. En base a



esos resultados, se procedió a realizar diferentes secuencias didácticas para nivel inicial y primario, secundario y terciario de formación docente y evaluar los resultados de su implementación, a partir de una metodología cuasi experimental de pre-test y pos-test con entrevistas y encuestas para valorar el interés/motivación en la temática. Las propuestas se desarrollan desde el enfoque “un mundo, una salud” bajo el paradigma de la Geografía de la Salud, que permite contextualizar a las ETA y las zoonosis en el territorio. Por último, se buscó sistematizar las experiencias y desarrollar materiales educativos de divulgación y de uso escolar, con el fin de que se pueda incorporar la temática en los niveles educativos. Las propuestas desarrolladas no solo lograron incorporar prácticas de prevención y promoción de la salud, sino que fomentó el pensamiento crítico y el estudiantado de todos los niveles indicó que la temática era motivadora, importante y que es una pena que no se trabaje anteriormente. Lo mismo indicó el profesorado que recibió la propuesta; resaltando que es un tema que debería aparecer en las carreras de profesorado. En base a los resultados obtenidos, se desarrollaron 3 libros de texto para escuela secundaria en ciencias sociales y naturales, un libro de divulgación con propuestas educativas para todos los niveles y un libro para pintar orientado a nivel inicial y primario. Estas propuestas llegaron a más de 20 escuelas y varias carreras de profesorado de todo el país. Los resultados obtenidos acerca de la carencia de la temática en los planes de estudio, los resultados estadísticos de las propuestas educativas y el interés y motivación, permiten afianzar la propuesta de incorporar a la educación en inocuidad alimentaria en la escuela y la formación de profesorado.

## DESARROLLO DE UN PROGRAMA PILOTO DE ACOMPAÑAMIENTO DE PEQUEÑAS UNIDADES PRODUCTIVAS DE ALIMENTOS EN LA REGIÓN DE TANDIL

**GONZÁLEZ J<sup>1</sup>, COLELLO R<sup>1</sup>, BUSTOS ME<sup>2</sup>, ARAÑA N<sup>3</sup>, ECHARREN M<sup>4</sup>, RODRÍGUEZ J<sup>4</sup>, SUPPES AA<sup>4</sup>, PEARSON M<sup>5</sup>, PADOLA NL<sup>1</sup>.**

1. Laboratorio de Inmunoquímica y Biotecnología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET, FCV-UNCPBA. 2. Subsecretaría de Extensión, Facultad de Cs. Humanas-UNCPBA. 3. Estudiante de Trabajo Social, FCH-UNCPBA. 4. Estudiantes de la Licenciatura en Tecnología de los Alimentos, FCV-UNCPBA; 5. Programa de la Economía Social y Solidaria, Sec. De Extensión-UNCPBA. [julianag@vet.unicen.edu.ar](mailto:julianag@vet.unicen.edu.ar)

La inclusión de pequeños productores/ras de alimentos que no encuadran en la legislación actual, en el marco de la promoción de la Soberanía y Seguridad Alimentaria, es indispensable para fortalecer emprendimientos de elaboración artesanal de alimentos que surgen como alternativa para mejorar la situación económica de numerosas familias. Además, es imprescindible que los alimentos se procesen siguiendo lineamientos de buenas prácticas para obtener un producto final seguro para el consumidor. En el marco de un proyecto seleccionado en la Convocatoria “Ciencia y Tecnología contra el Hambre”, se presentan en este trabajo resultados parciales obtenidos hasta la fecha. El propósito final es el desarrollo de un programa piloto de acompañamiento de Pequeñas Unidades Productivas de Alimentos (PUPAs) mediante la utilización de herramientas de diagnóstico situacional, monitoreo microbiológico, inspección higiénico-sanitaria, identificación de factores de procesamiento asociados con la contaminación de alimentos con bacterias patógenas, como *Escherichia coli* verotoxigénico (VTEC), y capacitación de los/as emprendedores/as. En una primera etapa, el objetivo fue realizar un relevamiento y diagnóstico de emprendimientos que elaboran alimentos como práctica de trabajo autogestionado. Para ello se construyó una encuesta, se difundió a través de Dirección de Bromatología, organizaciones sociales, instituciones y espacios territoriales que trabajan con emprendimientos de la Economía Social y Solidaria, de la cual se obtuvieron un total de 68 respuestas. Posteriormente se realizaron encuentros grupales con emprendedores/as, en los cuales se dio a conocer el proyecto, se convocó a participar en el mismo y se brindó un espacio de capacitación colectiva en relación a buenas prácticas de manufactura. Actualmente nos encontramos en la etapa de visita individual a cada PUPA. En estas visitas se realizan evaluaciones microbiológicas e higiénico sanitarias y entrevistas para la elaboración de informes sociales y técnicos en torno a la situación de los/as emprendedores/as involucrados/as. Hasta el momento se visitaron 2 emprendimientos y se recolectaron 11 muestras provenientes de alimentos (n=3), agua (n=2), superficies (n=4) y manos de manipuladores/as (n=2). Las muestras se analizaron microbiológicamente con el objetivo de detectar microorganismos indicadores de calidad, como mesófilos aerobios viables (MAV) y coliformes totales (CT), y bacterias patógenas. El total de las muestras de alimentos analizadas presentó recuentos de MAV inferiores a 10<sup>5</sup> UFC/g, sin embargo, el 100 % presentó recuentos de CT superiores a 10<sup>2</sup> UFC/g.



Cabe resaltar que las muestras correspondían a productos crudos. Las muestras de agua presentaron recuentos de MAV y CT inferiores a 10 UFC/ml. De acuerdo al criterio de considerar como superficies limpias aquellas que presentan recuentos inferiores a 103 UFC de MAV/100 cm<sup>2</sup> y a 102 UFC de CT/100 cm<sup>2</sup>, 3 muestras de superficie resultaron sucias. Uno de los hisopados de manos, correspondiente a una elaboradora que no poseía carnet de manipulación de alimentos, presentó recuentos de MAV fuera de rango y de CT superiores a 103 UFC/100 cm<sup>2</sup>. Los resultados microbiológicos obtenidos hasta el momento ponen de manifiesto la importancia de capacitar en relación a prácticas higiénicas de elaboración de alimentos. Por ello, proyectamos la elaboración de manuales de buenas prácticas y nuevas instancias de capacitación.

## ESTADO HIGIÉNICO-SANITARIO E IMPLEMENTACIÓN DE ACCIONES DE MEJORA EN CARNICERÍAS DE LA CIUDAD DE TAFÍ VIEJO. TUCUMAN, ARGENTINA

**MORENO MOCHI MP<sup>1</sup>, SOLORZANO MV<sup>2</sup>, VEGA SM<sup>3</sup>, CONDORI S<sup>3</sup>, LEOTTA G<sup>4</sup>, JURE, MA<sup>1</sup>.**

1. Cátedra de Bacteriología. Instituto de Microbiología "Luis C. Verna". Fac. de Bioqca, Qca y Fcia. Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán. 2. Dirección de Bromatología, Municipalidad de Tafí Viejo Laboratorio de Microbiología. 3. Dirección de Bromatología del Sistema Provincial de Salud (SIPROSA) San Miguel de Tucumán. 4. IGEVET- Instituto de Genética Veterinaria Ing. Fernando N. Dulout, Facultad de Ciencias Veterinarias UNLP, La Plata. paumorenomochi@hotmail.com

Las enfermedades transmitidas por alimentos (ETAs), representan una amenaza para la salud pública. Diversos organismos internacionales, enfatizaron la necesidad de basar normativas de seguridad alimentaria y comercial en evaluaciones objetivas de riesgo microbiológico. La carne y productos cárnicos favorecen el crecimiento de microorganismos, incluidos patógenos asociados a brotes de intoxicación alimentaria. La contaminación bacteriana se presenta en cualquier fase del proceso, desde la producción hasta consumo, lo que contribuye a un mayor riesgo de contraer ETAs. En nuestro país, estudios previos en marco del programa "Carnicerías Saludables", avalan la implementación del mismo como una herramienta en gestión integral de riesgos. Nuestros objetivos consistieron en realizar una evaluación integral de carnicerías de la ciudad de Tafí Viejo, implementar acciones de mejora y verificar su impacto. Las planillas de verificación para cuantificar el riesgo incluyeron 5 bloques según importancia e impacto durante el proceso de producción: condiciones edilicias, equipamiento, personal, materias primas/productos y flujo de muestras. El riesgo se cuantificó en una escala de 1 a 100 como riesgo alto (1-40), moderado (41-70) o bajo (71-100). Durante las fases de evaluación (2017-2018) y verificación (2019) del estudio se recogieron en cada etapa, 28 muestras de carne vacuna picada y 112 muestras ambientales: mesadas, cuchillos, picadoras y manos de operarios. Se realizaron recuentos de microorganismos mesófilos, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*; y detección y aislamiento de *Salmonella spp.*, *E. coli* O157:H7 y *E. coli* productora de toxinas Shiga (STEC). La cuantificación del riesgo resultó en 6 carnicerías de alto riesgo (21.4%), 19 de riesgo moderado (67.8%) y 3 de riesgo bajo (10.7%). Se realizaron 8 sesiones de capacitación colectiva y 28 capacitaciones individuales, 53 maestros recibieron folletos informativos de prevención, que se transfirieron a 1800 niños, y se distribuyeron en 40 comedores escolares. La reevaluación por cuantificación de riesgos dio como resultado 3 carnicerías de alto riesgo (10.7%), 12 riesgo moderado (42.8%) y 13 bajo riesgo (46.4%). Tras la implementación de acciones de mejora, hubo diferencias significativas en los riesgos promedios de los bloques: condiciones edilicias 4.42 vs 5.37 (p=0,016); personal 18.3 vs 20.92 (p=0.034); y flujo de muestras 13.54 vs 17.3 (p=0.014). Teniendo en cuenta el Código Alimentario Argentino, el recuento de mesófilos marcó una reducción de log UFC/gr (6,711 vs 6,101) con diferencias significativas (p=0.004); sin embargo, los recuentos de *E. coli* (p=0.343) y *S. aureus* (p=0.018), no presentaron diferencias significativas. La detección de STEC marcó una significativa disminución entre ambos periodos (27% vs 0%, p = 0.013), mientras que la detección de *Salmonella* no demostró diferencias significativas. En muestras ambientales se observó una disminución en la detección de STEC: cuchillos 36% vs 0% (p=0,004), manos operarios y mesadas 25% vs 0% (p = 0,023), y picadora 29% a 0% (p = 0,013). La detección de *Salmonella* presentó una reducción en muestras de manos de operarios, mesadas y picadora. En el presente estudio se realizó una evaluación descriptiva del riesgo higiénico-sanitario y las acciones de mejora implementadas en carnicerías de Tafí Viejo, corroborando las fallas técnico-sanitarias en la comercialización de carne en locales no supervisados.

## EVALUACIÓN INTEGRAL DE FRIGORÍFICOS SIN ANÁLISIS DE PELIGROS Y PLAN DE PUNTOS CRÍTICOS DE CONTROL EN TUCUMÁN, ARGENTINA

**PÉREZ TERRAZZINO G<sup>1</sup>, MORENO MOCHI MP<sup>1</sup>, COSTA M<sup>2</sup>, LÓPEZ CAMPO A<sup>3</sup>, SAADE CM<sup>3</sup>, SIGNORINI M<sup>4</sup>, ROGE A<sup>5</sup>, VAN DER PLOEG C<sup>5</sup>, LEOTTA G<sup>2</sup>, JURE MA<sup>1</sup>.**

1. Instituto de Microbiología "Dr. Luis C Verna", Cátedra de Bacteriología, Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Universidad Nacional de Tucumán. 2. IGEVET-Instituto de Genética Veterinaria "Ing. Fernando N. Dulout" (UNLP-CONICET), Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. 3. Dirección de Ganadería de la Provincia de Tucumán, San Miguel de Tucumán. 4. EEA RAFAELA-Estación Experimental Agropecuaria Rafaela (CR SANTA FE-CONICET-INTA. 5. Servicio Antígenos y Antisueros, Instituto Nacional de Producción de Biológicos, ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". [magejure@gmail.com](mailto:magejure@gmail.com)

La carne es una valiosa fuente de proteínas en la dieta, por lo que está expuesta a contaminación microbiana, la que puede causar deterioro o infecciones transmitidas por los alimentos en los seres humanos. En los mataderos, la contaminación de las carcasas con microorganismos patógenos puede producirse por contacto con la piel y el contenido del tracto digestivo de los animales sacrificados, así como por contacto con las manos, equipos o utensilios de los trabajadores contaminados. Los mataderos argentinos se clasifican en exportadores, tránsito federal y provincial según su capacidad de sacrificio, la zona de comercialización de carne y vísceras, y la autoridad sanitaria responsable de su control. Este trabajo se centró en el estudio exhaustivo de dos mataderos de tránsito provincial en Tucumán, Argentina, ambos sin un plan de Análisis de Peligros y Puntos Críticos de Control (APPCC), nuestro objetivo fue realizar la evaluación de su estado sanitario, la estimación del riesgo y la determinación de la calidad bacteriológica en carcasas y muestras ambientales. El trabajo a campo consistió en visitas (n=20) a los frigoríficos participantes, realizadas entre 2016 y 2018 durante los procesos operativos y posoperativos. Se estimó el riesgo de contaminación en cada punto del proceso evaluando variables agrupadas en 6 bloques: corrales, playa de faena, cabeza y vísceras, puntos de control, cámaras y menudencias. Cada bloque se clasificó según el riesgo en: alto (0 a 40), moderado (41 a 70) o bajo (71 a 100). En carcasas y muestras ambientales se realizó: recuento de mesófilos y coliformes totales; detección y aislamiento de *E. coli* O157, *E. coli* productor de toxina Shiga (STEC) (USDA MLG 5C.00 (MLG 5C.00, 2019) y de *Salmonella spp.* según las Normas ISO 6579-1:2017 (ISO, 2017). Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa IBM® SPSS® ( $p < 0.05$ ). La estimación del riesgo mostró predominio de alto riesgo en ambos mataderos. Las principales desviaciones del plan APPCC fueron las deficientes condiciones de construcción, el flujo de trabajo deficiente, la falta de sectorización de vestuarios y baños, la falta de implementación de los Procedimientos Operativos Sanitarios Estandarizados y la falta de capacitación de los trabajadores en seguridad alimentaria. Las diferencias en el recuento de microorganismos indicadores de ambos mataderos no fueron significativas. *Salmonella spp.* se aisló a partir de un 7,5% de carcasas y un 7,3% de muestras ambientales. Los serovares de *Salmonella* identificados fueron Cerro, Corvallis, Havana y Agona. Se detectaron genes de toxina Shiga (stx) en 24,4% de carcasas y 30,9% de muestras ambientales. Los aislamientos se caracterizaron como *E. coli* O8:H7/stx1, O116:H49/stx2 y O136:H40/stx2. Sobre la base de estos resultados, sería posible implementar un plan de mejoras en conjunto con las autoridades sanitarias locales, ya que, en Argentina, a excepción de las empresas exportadoras, los mataderos provinciales de bovinos no reciben estímulos para aplicar altos estándares de higiene y aún sigue sin abordarse la redacción de una norma sanitaria única en nuestro país.

## LA BACTERIA ENTÉRICA ESCHERICHIA COLI PRODUCTORA DE TOXINA SHIGA (STEC) ESTIMULA UNA RESPUESTA PROINFLAMATORIA EN NEUTRÓFILOS HUMANOS.

**SABBIONE F<sup>1</sup>, SHIROMIZU CM<sup>1</sup>, KEITELMAN IA<sup>1</sup>, VEREERTBRUGGHEN A<sup>1</sup>, VERA AGUILAR D<sup>1</sup>, RAMOS MV<sup>1</sup>, FERNANDEZ BRANDO R<sup>1</sup>, JANCIC C<sup>1,2</sup>, GALLETI J<sup>1</sup>, PALERMO M<sup>1</sup>, TREVANI A<sup>1,2</sup>.**

1 IMEX-CONICET-Academia Nacional de Medicina; Buenos Aires, Argentina

2. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad de Medicina, UBA.

[florenciasabbione@hotmail.com](mailto:florenciasabbione@hotmail.com)

Los neutrófilos son leucocitos claves en la defensa anti-bacteriana. Además, contribuyen a la respuesta inmune secretando citoquinas y mediadores proinflamatorios. En respuesta a infecciones por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC), potencial causante del Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), los neutrófilos son reclutados al intestino. Dado que la translocación de la toxina Shiga (Stx) a la circulación podría ser facilitada por la inflama-

ción, el objetivo de este trabajo fue investigar si los neutrófilos pueden contribuir al desarrollo de la respuesta inflamatoria a través de la secreción de citoquinas proinflamatorias. Para ello, los neutrófilos fueron aislados de sangre periférica de donadores sanos por Ficoll-Triyosom, sedimentación en Dextrán y lisis hipotónica. Luego fueron incubados con *E. coli* de la cepa O157:H7 productora de Stx2, con una cepa isogénica que no produce la Stx (O157:H7ΔStx2) o con una cepa no patógena (C600) a diferentes multiplicidades de infección (MDI). A distintos tiempos post-desafío se determinaron la secreción de citoquinas al sobrenadante por ELISA, la viabilidad de los neutrófilos por la determinación de LDH en sobrenadantes y se investigaron los mecanismos moleculares que conducen a la secreción de IL-1β. Los resultados fueron analizados por ANOVA o “t” de Student. Los neutrófilos secretaron niveles significativos de IL-1β, CXCL8 y TNF α en respuesta a STEC a todas las MDI evaluadas (0,5-50), siendo la liberación de IL-1β y de TNF-α mayor cuanto menor fue la MDI (n=6; p<0,05). Dicho comportamiento no fue consecuencia de la muerte lítica de los neutrófilos, dado que los niveles de LDH en sobrenadantes de cocultivo no difirieron a las distintas MDI. Los niveles de IL-1β secretados por los neutrófilos fueron significativamente mayores en respuesta a las cepas O157:H7 en comparación a la cepa no patógena (p<0,05). Sin embargo, la cantidad de IL-1β secretada no dependió de la capacidad de la bacteria de secretar la toxina Shiga (n=7). Estas diferencias tampoco se debieron a la muerte lítica de los neutrófilos (n=4). A su vez, las bacterias muertas no estimularon la secreción de IL-1β por los neutrófilos (p<0.05; n=4). La secreción de IL-1β inducida por STEC involucró la activación del inflamasoma NLRP3 y de la caspasa-1 ya que tanto el pretratamiento con un inhibidor de NLRP3 (MCC950) como con un inhibidor de la caspasa-1 (Ac-YVAD CMK) disminuyeron significativamente la secreción de IL-1β (p<0.05; n=4). Además, la liberación de esta citoquina requirió de serinproteasas neutrofílicas ya que su inhibición con AEBF disminuyó significativamente la cantidad de IL 1β secretada (p<0.05; n=4). Estos resultados en su conjunto sugieren que los neutrófilos reclutados al intestino en respuesta a la infección por STEC podrían contribuir al desarrollo de la respuesta inflamatoria local mediante la secreción de IL-1β, TNF-α y CXCL8. Nuestros hallazgos también abren nuevas perspectivas para investigar si moléculas clave en la vía que conduce a la secreción de la IL-1β por los neutrófilos podrían representar blancos potenciales de intervención terapéutica para controlar la progresión a SUH.

## AUMENTO DE ADN CIRCULANTE EN MODELOS EXPERIMENTALES DE SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

**SOSA FN<sup>1</sup>, BERNAL AM<sup>1</sup>, SABBIONE F<sup>2</sup>, FERNANDEZ BRANDO RJ<sup>1</sup>, TREVANI AS<sup>2</sup>, PALERMO MS<sup>1</sup>, RAMOS MV<sup>1</sup>.**

1. Laboratorio de Patogénesis e Inmunología de Procesos Infecciosos, IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina.

2. Laboratorio de Inmunidad Innata, IMEX-CONICET, Academia Nacional de Medicina. fernsosa94@gmail.com

El Síndrome Urémico Hemolítico (SUH), es una enfermedad vascular caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda, causada por bacterias productoras de toxinas Shiga (Stx). Además de la Stx, la respuesta inflamatoria mediada por neutrófilos (PMN) es esencial para el desarrollo del SUH. Los PMN tienen la capacidad de liberar “trampas extracelulares de neutrófilos” (NETs), las cuales han sido involucradas en la patogénesis de diferentes enfermedades infecciosas ó inflamatorias. Estas estructuras están formadas por el ADN descondensado de la célula acoplado a proteínas propias como elastasa y mieloperoxidasa. En línea con esto, nuestro grupo reportó que los pacientes con SUH presentan niveles aumentados de ADN libre circulante (ADN-cf) asociado a mieloperoxidasa, sugiriendo la presencia de NETs en plasma. En paralelo se demostró que la liberación de ADN-cf en PMN humanos por Stx2 luego de 4h es bloqueada en presencia de inhibidores comerciales de la NADPH oxidasa (DPI) y la elastasa (IE), sugiriendo que estas enzimas participan de la NETosis inducida por la toxina. Teniendo en cuenta estos resultados, el objetivo de este trabajo fue evaluar la producción de NETs y su posible efecto patogénico en modelos experimentales de SUH. Para ello se inocularon ratones machos Balb/c (6-8 semanas) con una dosis letal de Stx2 (1 ng/ratón) (modelo sistémico) ó con bacterias *Escherichia coli* productoras de Stx2, O157:H7 (3.5 x 10<sup>8</sup> UFC/ratón pretratados con antibiótico). La mortalidad, acompañada de daño renal, se produjo a las 96 hs ó 168 hs, respectivamente. Los ratones fueron sangrados a tiempos previos indicados según el modelo, para la evaluación de ADN-cf en plasma mediante un ensayo fluorimétrico, medición de urea plasmática, y cuantificación de leucocitos y PMN en sangre entera mediante contador hematológico. Observamos un aumento de ADN-cf en los ratones inoculados con O157:H7 ó con Stx2 en comparación a su respectivo control.

Los resultados se expresan como la Mediana (IQR) de la concentración de ADN-cf ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) en los tiempos indicados. Control: 0,14 (0,095-0,21); O157:H7 (144 hs): 0,63 (0,34-0,71)\*; Stx2 (72 hs): 0,56 (0,44- 0,72)\*; \* $p < 0,05$ ;  $n = 5$  versus control). En simultáneo, se produjo un aumento del número absoluto de PMN circulantes en ambos grupos respecto al control, el cual se expresa como número de PMN/L (Mediana (IQR) = Control:  $4,73 \times 10^8$  ( $7,21 \times 10^7$ -  $5,59 \times 10^8$ ); O157:H7 (144 hs):  $4,17 \times 10^9$  ( $2,6 \times 10^9$ - $5,74 \times 10^9$ )\*; Stx2 (72 hs):  $1,78 \times 10^9$  ( $1,25 \times 10^9$ - $2,56 \times 10^9$ )\*; \* $p < 0,05$  versus control;  $n=5$ ). En este trabajo se observó un aumento de ADN-cf en ambos modelos de SUH, acompañado de una neutrofilia, sugiriendo así que los PMN del ratón podrían liberar NETs de manera similar a lo observado en pacientes. En caso de corroborar que el ADN-cf posea las características de las NETs, se generaría una herramienta para la evaluación de la relevancia in vivo de estas estructuras ya sea bloqueando su producción o degradándolas con DNasas, y permitiendo así analizar su participación en la evolución del daño renal.

## 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 principal 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:

- Los editores de ambas revistas se les informa, y el editor de la segunda revista tiene una reproducción de la primera versión;
- La prioridad de la primera publicación se respeta en un intervalo de al menos 2 semanas;
- 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;
- La segunda versión refleja fielmente la información y de la interpretación de la en primer lugar;
- 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,
- En el curriculum 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 utilicen 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, Nissen 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 citada 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. Colaboradores son aquellos que han contribuido de manera efectiva en el estudio: a) diseño, b) la recopilación 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 debidamente 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 estudiantes, 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) reconocidas 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-

turalidad debe ser especificado. Si se acepta el papel, todas las demás relaciones financieras que puedan constituir un conflicto de intereses deben ser incluidos 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 literatura médica. Dado que los estudios individuales pueden ser afectadas por muchos factores, la combinación 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 metodología 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)