

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA.

UNAN - LEON

ÁREA DE CONOCIMIENTO DE CIENCIAS MÉDICAS.



UNAN - León

TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA.

**COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE LAS TUBULOPATÍAS EN NIÑOS MENORES
DE 14 AÑOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE PEDIATRÍA DEL HEODRA,
2017-2023.**

AUTOR:

DR. EDGAR DE LA ASUNCIÓN MATAMOROS LÓPEZ

DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

TUTOR:

DR. MARWEL EDGARDO GARCÍA MENDOZA.

DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA.

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

LEÓN, NICARAGUA, FEBRERO, 2024.

2024: 45/19 "La Patria, La Revolución"



DEDICATORIA.

El presente estudio lo dedico a Dios por permitir lo imposible cada día de la vida y a mis padres: Virginia Cristina López y Génaro Matamoros Martínez, por ser personas ejemplares, con excelentes valores morales y que nunca se rinden ante las adversidades.



AGRADECIMIENTOS

A Dios, porque Él está conmigo en todo momento, brindándome sabiduría y fortaleza.

A mis padres, por brindarme su apoyo incondicional y su amor durante toda mi vida y mi carrera médica.

A mi hija por su compañía y por ser el motor que me impulsa a seguir adelante.

A mi tutor por enseñarme además del ejercicio de la medicina, la importancia de la dedicación, el trabajo honrado y perseverancia ante la adversidad.



OPINION DEL TUTOR.

Las Tubulopatías son un grupo de patologías renales heterogéneas con baja frecuencia. En nuestro país la detección de estas condiciones suelen hacerse en atención secundaria y son sospechadas en atención primaria, sin embargo aun hay casos diagnosticados tardíamente especialmente por la alta complejidad y diversidad de estas condiciones. Un inicio tardío de la terapia farmacológica repercute en la calidad de vida del paciente.

En el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales se cuenta con atención de nefrología pediátrica, y con la oferta de exámenes para el diagnóstico y seguimiento de paciente con tubulopatía. Esta área se han identificado tubulopatía previamente a las cuales se les ha dado su debido abordaje.

No se cuenta en nuestro país con estudios investigativos previos sobre tubulopatías, por lo que es relevante y de interés para el doctor Edgar de la Asunción Matamoros López, como tesis para optar al título Especialista en cuidados críticos pediátricos. El cual lleva como título:

“Comportamiento clínico de las tubulopatías en niños menores de 14 años atendidos en el servicio de pediatría del HEODRA, 2017-2023”.

Dado en la ciudad de León a los 20 días del mes de Febrero, 2024.

Dr. Marwel Edgardo García Mendoza.

Médico y cirujano

Especialista en pediatría



RESUMEN.

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias, de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades, y también se pueden clasificar como en sindrómicas y no sindrómicas.

El sospecha oportuna de estas condiciones descansa en la correcta realización de la historia clínica junto con la valoración adecuada de exámenes de laboratorio disponibles en la mayoría de las unidades de salud.

Objetivo general:

``Describir el comportamiento clínico de las tubulopatías en niños menores de 14 años atendidos en el servicio de pediatría del hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 2017 a 2023``

Estudio observacional, descriptivo, reporte de casos donde se evaluaron 3 casos reportados, el análisis se realizó describiendo la frecuencia y la cronología de los hallazgos, obteniéndose las siguientes conclusiones: Los pacientes incluidos en el estudio eran del sexo femenino, todos con acidosis tubular renal, con un nivel educativo variable. Se consideró oportuno el inicio de la terapia farmacológica, pero también se presentaron complicaciones tanto agudas como crónicas, especialmente cuando el diagnóstico se realizó después del año de vida y el apego al tratamiento no fue el adecuado.



INDICE

DEDICATORIA.....	I
AGRADECIMIENTO.....	II
OPINION DEL TUTOR.....	III
RESUMEN.....	IV
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
Estudios internacionales sobre tubulopatias.....	2
Estudios nacionales sobre tubulopatias.....	3
JUSTIFICACION.....	4
Relevancia Social.....	4
Valor teórico.....	5
Relevancia metodológica.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
OBJETIVOS.....	8
MARCO TEORICO.....	9
DISEÑO METODOLOGICO.....	28
RESULTADOS.....	39
DISCUSION Y ANÁLISIS.....	55
CONCLUSIONES.....	61
RECOMENDACIONES.....	62
BIBLIOGRAFIA.....	63
ANEXOS.....	67
ANEXO 1.....	68
ANEXO 2.....	69



INTRODUCCION.

El agua y los electrólitos se filtran con total libertad en el glomérulo, por lo que la composición electrolítica del "ultrafiltrado" al comienzo del túbulo contorneado proximal es similar a la plasmática. El contenido final de agua en la orina, así como su composición electrolítica se encuentra determinado por una serie de procesos de reabsorción y/o secreción tubular perfectamente regulados. (1)

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias, de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. Pueden ser simples o complejas según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias. Dependiendo de la función tubular que se encuentre afectada, cada entidad tiene una edad de aparición, manifestaciones clínicas y exámenes de laboratorio, gravedad y pronóstico. (1-5)

El diagnóstico de sospecha de las distintas tubulopatías se basa en: anamnesis que incluya historia familiar antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas, sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y diuresis. Una exploración física detallada y la evaluación de la función renal. Aun con una evaluación adecuada siguen siendo patología de difícil diagnóstico. Los trastornos son múltiples, complejos y de difícil manejo presentándose con alteraciones del transporte de macromoléculas esenciales como proteínas y glucosa hasta alteraciones en los micronutrientes y en el equilibrio ácido base del paciente. (1-4)

Los casos de tubulopatías son muy poco frecuentes como causa de comorbilidad. En nuestro hospital no se dispone de un estudio como precedente de tubulopatías. Debido a las complicaciones subyacentes y a la complejidad del manejo es necesario disponer de un estudio que describa las características de los casos que se han identificado en nuestra unidad asistencial.



ANTECEDENTES.

Estudios internacionales sobre tubulopatías.

En un estudio de revisión impulsado por el departamento de pediatría del Inova Children's Hospital en 2019, que tomó a población pediátrica incluida pacientes prematuros con el objetivo de describir las características clínicas y hallazgos de laboratorio en el síndrome de Bartter y todas sus variantes así como el síndrome de Gitleman y caracterizarlos en relación a las mutaciones o genes implicados. Los hallazgos clínicos más frecuentes fueron: pérdida renal de sal, alcalosis metabólica hipocloremica-hipopotasémica y una presión baja o normal. Los recién nacidos podían presentar condiciones como: polihidramnios, prematuridad y pobre crecimiento. Quedó de manifiesto la poca frecuencia de dichas condiciones patológicas. (5)

Otros hallazgos clínicos descritos: alcalosis hipoclorémica hipopotasémica, sordera neurosensorial con o sin defecto de concentración, hipocalciuria hipocalcémica, alcalosis hipoclorémica hipocalcémica, PTH suprimida, entre otros. Además se determinó una edad variable de presentación con gravedad correspondiente al tipo de mutación genética: 601678, SLC12A, 241200, KCNJ1, 607364, CLCNKB, 602522, BSND CLCNKA y 300971, MAGED2 correspondientes a las 5 variantes de Síndrome de Bartter identificadas. (5)

En Japón, en 2021 se realizó un estudio de actualización impulsado por la sociedad Japonesa de pediatría, donde se revisó sistemáticamente 40 publicaciones con el objetivo de describir la clasificación de las "tubulopatías perdedoras de sal" y los hallazgos clínicos y paraclínicos así como su relación con mutaciones genéticas puntuales encontradas en el síndrome de Bartter y Gitleman, donde concluyeron que los hallazgos comunes a estos dos síndromes son: alcalosis metabólica y hipopotasemia, antecedente de parto prematuro, polihidramnios, fallo de medro entre otras. (7,8)



Por otra parte la University Medical Center de Amsterdam y University of Bonn de Alemania en 2011, realizó un estudio amplio y completo con el objetivo de describir las alteraciones genéticas y algunas características clínicas de las tubulopatías de la porción proximal. Se describen: formación de cálculos a repetición como el caso de la cistinuria, hasta condiciones tan raras como el síndrome de Fanconi-Bickel que se caracteriza por hipoglicemia, severo compromiso del desarrollo y hepatoesplenomegalia por defecto en los transportadores GLUT2. (6)

Como menciona la literatura el síndrome de Fanconi renal aislado y un gran subgrupo de pacientes con enfermedad de Dent, ambos síndromes no tienen mutaciones hasta el momento detectables. El síndrome renal de Fanconi también puede ser una manifestación de una enfermedad metabólica como galactosemia, intolerancia a la fructosa, tirosemia y enfermedad de Wilson, que debe descartarse rápidamente. (6)

Por tanto ellos recomendaron la determinación de los genes mutados para establecer el tipo específico de síndrome de Bartter o Gitleman que posea el paciente y así determinar su manejo. Sin embargo, el diagnóstico de una tubulopatía renal sigue dependiendo de un alto índice de sospecha y la interpretación correcta de la bioquímica del plasma y el examen de orina. (7,8)

Estudios nacionales sobre tubulopatías.

No se dispone de un estudio sobre Tubulopatías en el paciente pediátrico actualmente en nuestro país.



JUSTIFICACION.

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. Pueden ser simples o complejas según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias.

El comportamiento clínico de las tubulopatías en la unidad de salud Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales no se ha descrito, por lo que no se ha determinado la relevancia de la condición en la población del departamento de León, tampoco se ha unificado la información para tratar con las soluciones y tratamientos descritos por la literatura internacional para el tratamiento de la misma.

Relevancia social.

Los pacientes con tubulopatías cursan con complicaciones tan variadas que van de alteraciones oculares con retraso mental (tubulopatía proximal tipo II), sordera neurosensorial e hipertensión arterial (enfermedad de Bartter), hasta los trastornos secundarios a la pérdida de macromoléculas, desequilibrio ácido base y micromoléculas, incluyen trastornos metabólicos severos que causan invalidez, morbilidad y pueden ser mortales a corto plazo, además del costo económico y emocional de la familia. (1-3).

En estudios de seguimiento se ha observado un alto porcentaje de desarrollar filtrado glomerular estimado <90 mL/min/1,73m² (32%). Algunos pacientes requirieron reemplazo renal sustitutivo. Dos de cada diez enfermos tuvieron: descompensaciones metabólicas que requirieron hospitalización, cólicos nefríticos y/o cálculos renales y problemas mentales. En algunos casos casi el 90 % de pacientes con acidosis tubular renal desarrollaron sordera neurosensorial. (6)



En todos los casos con un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado se puede mitigar algunas complicaciones como el retraso del crecimiento y eventos adversos como ingresos hospitalarios, por descompensación. Por tanto se concluye que las tubulopatías repercuten intensamente en la calidad de vida de la población pediátrica, sin embargo, no se han descrito las características clínicas de este conjunto de enfermedades en documentos de investigación en el departamento de pediatría del hospital Oscar Danilo Rosales de la ciudad de León.

Valor teórico.

Con los hallazgos encontrados se obtendrá el perfil clínico de las tubulopatías mas frecuentes encontradas en la unidad de salud, así mejorará el conocimiento de estas condiciones muy complejas y muy variadas, asegurando un diagnóstico mas precoz y preciso y la pronta derivación a otra unidad de salud de mayor resolución de requerir el caso, así como mejorar nuestra comprensión de la evolución de la enfermedad, la detección de complicaciones con prontitud evitando secuelas mas severas en los pacientes.

Relevancia metodológica.

Es necesario por lo mencionado antes, la elaboración de esta investigación que describa las características clínicas, paraclínicas y el manejo de pacientes con estas condiciones para asegurar la identificación precoz de candidatos para completar estudios relacionados con tubulopatías ya que la sospecha inicial se determina por hallazgos clínicos y exámenes de laboratorio de uso frecuente. Es de utilidad también la difusión de la información para que mas profesionales de la salud se encuentren mas familiarizados con un tema poco abordado pero con alta relevancia para los padres y sus hijos que conviven con estas condiciones crónicas progresivas.

Posteriormente y teniendo como base este estudio, se pueden plantear investigaciones de tipo cohorte para vigilar detalladamente la evolución de los



paciente con la terapia farmacológica y no farmacológica indicada según literatura

e identificar la aparición de complicaciones de la enfermedad, así como valorar la intervención médica en respuesta a estos eventos adversos. También se podría medir el comportamiento epidemiológico dependiendo del número de casos encontrados. Se podría utilizar además para plantar una nueva pregunta de investigación sobre tubulopatías en el paciente pediátrico en el ámbito clínico, paraclínico o en algún tópico administrativo con el objeto de proponer algún cambio en algoritmo de manejo de estos pacientes según los requerimientos de la unidad de salud.



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las tubulopatías primarias son poco frecuentes y se presentan habitualmente en la edad pediátrica. Avances recientes en diagnóstico genético y tratamiento han cambiado su historia natural. (6) Su diagnóstico definitivo exige una evaluación integral que incluya: una anamnesis completa, una adecuada exploración física, y la evaluación de la función renal y estudios genéticos que permitan clasificar al paciente en un subtipo específico de síndrome, sin embargo la sospecha inicial se determina con una anamnesis adecuada y con estudios de laboratorio de uso frecuente (1-4). Aun conociendo las complicaciones que suelen originar retraso en las funciones neurológica e ingresos hospitalarios (1-6), no disponemos de un trabajo investigativo en nuestra unidad asistencial que describa el comportamiento de las tubulopatías en la edad pediátrica.

Delimitación.

Caracterizar clínicamente y con exámenes complementarios a cada paciente con el fin de describir integralmente el proceso de diagnóstico, tratamiento y manejo de la patología y de las complicaciones que se hallan presentado como parte del tratamiento o como resultado de la evolución de la enfermedad.

Formulación.

Por lo antes descrito se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo es el comportamiento clínico de la tubulopatía en niños menores de 14 años atendidos en el servicio de pediatría en el hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de la ciudad de León?.



OBJETIVO GENERAL.

Describir el comportamiento clínico de las tubulopatías en niños menores de 14 años atendidos en el servicio de pediatría del hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, 2017 a 2023.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Caracterizar socio demográficamente a los casos en estudio.
2. Identificar las características: clínicas, clasificación, hallazgos para-clínicos y de estudios de imagen del paciente con tubulopatía.
3. Determinar el abordaje terapéutico de los pacientes con tubulopatías.
4. Describir las complicaciones y tiempo de estancia hospitalaria.



MARCO TEORICO.

1. FISILOGIA RENAL.

1.1 Anatomía

El riñón es un órgano par que se ubica en la región retroperitoneal, entre el nivel de la doceava vertebra torácica y la tercera vértebra lumbar, su aspecto normal semeja un frijol de gran tamaño, el riñón derecho se ubica en posición más baja al ser desplazado por el hígado, tienen una longitud de 12 ± 2 cm, amplitud 6 cm y grosor 3 cm, su peso en un adulto normal es de 150 a 170 gramos. (10)

Por el hilio renal a cada riñón llega una arteria y egresa una vena, la vena renal del lado izquierdo es más larga que la del lado derecho, aspecto anatómico aprovechado por los cirujanos de trasplante, quienes preferencialmente lo utilizan en las nefrectomías de los donantes renales. Cada riñón está rodeado de la grasa perirrenal, tejido abundante también en el hilio donde ecográficamente genera imágenes características por su ecogenicidad (ecodensas). (10,11)

El aparato yuxtaglomerular es una región especial de la nefrona constituida por la arteriola aferente, arteriola eferente, y la rama ascendente gruesa del asa de Henle en su porción distal. En este último segmento tubular se presenta un grupo de células epiteliales hiperplásicas que constituyen la macula densa, con importantes propiedades en la detección del contenido de sodio en la luz tubular. También tenemos en la pared de la arteriola aferente células musculares especializadas llamadas yuxtaglomerulares o granulosa, que contienen renina siendo el único sitio demostrado hasta la fecha de su síntesis. Esta región se encuentra densamente innervada por terminales nerviosas simpáticas. (10,11)



1.2 Mecanismos renales para la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base renal:

Mecanismos por los cuales se reabsorbe elementos filtrados a nivel de los diversos segmentos tubulares de la nefrona son: difusión simple, difusión facilitada, transporte activo primario, secundario y endocitosis. La reabsorción puede ser paracelular (entre células) o transcelular (a través de células) y ocurre gracias a una serie de proteínas transportadas ó canales en los diversos segmentos tubulares. En la difusión simple (ó transporte pasivo) las partículas atraviesan las membranas permeables a las mismas sin gasto de energía y a favor de un gradiente electroquímico de concentración. (10,11)

La difusión facilitada implica el transporte transmembrana de un solo soluto por una proteína, sin consumo de energía, y requiere para su activación la generación previa de un gradiente de concentración. La difusión a través de un canal ó poro de membrana es también facilitada, puesto que el canal está formado por una proteína que forma parte integral de la membrana y solo permite el paso de solutos específicos. (10,11)

En el transporte activo primario una proteína que consume energía transporta un soluto de un área de baja a alta concentración (en contra de un gradiente electroquímico), el mejor ejemplo es la bomba de Na,K ATP así que desplaza 3 moléculas de sodio del interior de la célula hacia el exterior y al mismo tiempo mueve 2 de potasio en sentido contrario. (10,11)

El transporte activo secundario se basa en el desequilibrio ó gradiente iónico que genera la bomba de transporte activo primario para dar lugar a movimientos por canales o por otras proteínas de otros tipo de electrolitos en contra de un gradiente electroquímico, puede funcionar como un cotransporte cuando dos solutos de diferente carga se mueven en la misma dirección ó un contratransporte si los dos solutos de igual carga se mueven en sentido



contrario, en las dos situaciones se conserva la electroneutralidad de los espacios. (10-12)

A nivel tubular la bomba de Na-K ATPasa en la membrana basolateral genera bajas concentraciones de sodio en el interior de las células tubulares, generando el gradiente químico necesario para activar los nombrados mecanismos de reabsorción tubular, los que llevan en la mayoría de los casos a reabsorción de sodio, y eliminación de potasio, mecanismos importante en los primates en los cuales el sodio es el electrolito que sostiene el volumen intravascular, mientras que el potasio se obtiene en abundante cantidades a través de la ingesta de frutas y vegetales. (10-12)

2. DEFINICIÓN DE TUBULOPATIAS.

Las tubulopatías son un grupo heterogéneo de entidades definidas por anomalías de la función tubular renal. Se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades. Pueden ser simples o complejas según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias. (2,3)

Dependiendo de la función tubular que se encuentre afectada, cada entidad tiene una edad de aparición, manifestaciones clínicas y analíticas, gravedad y pronóstico propios. Se pueden clasificar según la zona del túbulo afectada o según su mecanismo fisiopatológico que utilizaremos como estructura de este capítulo. (2,3)

El diagnóstico de sospecha de las distintas tubulopatías se basa en:

1. **Anamnesis:** historia familiar (consanguinidad), antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y diuresis.



2. Exploración: crecimiento y desarrollo (talla, peso, presión arterial), exploración general, hidratación, raquitismo, anomalías en órganos de los sentidos.

3. Evaluación de la función renal:

- Orina: inspección, tiras reactivas y sedimento.
- Volumen urinario (orina de 24 horas o corregido por 100 ml de filtrado glomerular renal [FGR]).
- Cálculo del filtrado glomerular renal. Otras determinaciones (paratohormona [PTH] intacta, calcidiol, calcitriol, factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF23]).
- Función tubular:
 - Excreciones fraccionales de bicarbonato, Na, K, Cl y ácido úrico. Tasa de reabsorción de fosfato (TRP).
 - Excreción de Ca, Mg, glucosa, y proteínas de bajo peso molecular (calculada en orina de 24 horas o expresada en forma de cocientes urinarios). (2,3,9)
 - Pruebas de estímulo: prueba de concentración con desmopresina. Pruebas de acidificación (pCO₂ urinaria máxima; pH urinario mínimo con estímulos de furosemida o ClNH₄). Sobrecarga hiposalina.
- 4. Otros estudios: ecografía renal, audiometría, examen oftalmológico y los estudios genéticos pertinentes. (2,3,9)

2. CLASIFICACIÓN DE LAS PRINCIPALES TUBULOPATÍAS SEGÚN SU MECANISMO FISIOPATOLÓGICO.

2.1. Trastornos complejos del túbulo proximal.

2.1.1 Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi.



Con este término se designa a cualquier disfunción tubular proximal compleja y completa, causada por la alteración de algún proceso metabólico esencial que afecta a múltiples transportadores simultáneamente. Se caracteriza por una pérdida renal, en grado variable, de fosfato, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, aminoácidos, glucosa, proteínas de bajo peso molecular, carnitina y otros solutos manejados en este segmento. (2-5)

Puede ser primario (autosómico dominante [AD], autosómico recesivo [AR] o recesivo ligado al cromosoma X) o secundario a otras enfermedades (fructosemia, galactosemia, tirosinemia, síndrome de Lowe, glucogenosis, cistinosis, déficit citocromo C oxidasa, citopatías mitocondriales, enfermedad de Wilson). Puede ser también adquirido en relación con fármacos (antibióticos, citostáticos), tóxicos (metales pesados), enfermedades de carácter inmunitario (nefropatías inmunológicas) u otros (hierbas chinas, proteinurias, tumores). La evolución es variable, dependiendo del agente etiológico. Así, algunos cuadros desaparecen al suprimir el agente causal o tratar la enfermedad subyacente. (2-5)

Los síntomas principales son poliuria, polidipsia, episodios de deshidratación y fiebre, retraso de crecimiento, raquitismo y osteomalacia, debilidad muscular y manifestaciones extrarrenales que dependen de la enfermedad a la que se asocie. En sangre, existe acidosis metabólica hiperclorémica, hipofosfatemia, normo- o hiponatremia, hipopotasemia, hipouricemia. La PTH puede estar normal o alta y el 1-25(OH)₂vitD₃ normal o disminuido. En orina se comprueba hiperfosfaturia, aumento de la eliminación de sodio y potasio, hiperaminoaciduria, glucosuria, proteinuria de bajo peso molecular, hiperuricosuria, y de forma no constante hipercalciuria. En ecografía, puede haber nefrocalcinosis. (2-5)



2.1.2 Enfermedad de Dent

Es una tubulopatía proximal compleja incompleta causada por mutaciones en dos genes, el gen CLCN5, que codifica el canal de Cloro 5 y el gen óculo-cerebro-renal OCRL-1 (asociado al síndrome de Lowe), ambos transmitidos por el cromosoma X, por lo que el fenotipo es más grave en los varones afectados. Se caracteriza por proteinuria de bajo peso molecular muy incrementada (2 microglobulina, proteína transportadora de retinol), hipercalciuria notable, nefrolitiasis/nefrocalcinosis medular, raquitismo/osteomalacia. En algunos pacientes puede existir hiperuricosuria, glucosuria, hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, pérdida renal de potasio y defecto en la capacidad de concentración. (2,14, 22, 24)

El diagnóstico se suele realizar tras el hallazgo de proteinuria persistente en un varón, en el estudio de un paciente con nefrocalcinosis, litiasis y/o insuficiencia renal. Algunos pacientes presentan proteinuria glomerular aislada por glomeruloesclerosis. El diagnóstico se apoya en la historia familiar de litiasis y la detección de hipercalciuria y/o proteinuria de bajo peso molecular en las portadoras. Los pacientes pueden tener una enfermedad renal crónica progresiva. (2,14, 22, 24)

2.2 Tubulopatías proximales simples

2.2.1. Trastornos del transporte de glucosa.

La glucosuria renal hereditaria es una enfermedad benigna causada por mutaciones en el gen SLC5A2, que codifica el transportador SGLT2, de baja afinidad y alta capacidad, que causa un trastorno en el transporte tubular activo de la glucosa. Se excretan en la orina cantidades variables de glucosa, siendo la concentración plasmática de glucosa normal. (2,5)



En el diagnóstico se deben excluir glucosurias asociadas a otros defectos tubulares. Aunque algunos pacientes presentan poliuria importante, habitualmente no tiene síntomas o consecuencias físicas, excepto durante el embarazo o la inanición prolongada, cuando puede aparecer deshidratación y cetosis. La alteración existe desde la infancia hasta la edad adulta y el diagnóstico se hace habitualmente de forma casual. (2,15)

2.2.2. Trastornos del transporte de aminoácidos.

En el túbulo renal existen sistemas de transporte específicos para un aminoácido o para grupos específicos de aminoácidos. Existe una hiperaminoaciduria prerrenal cuando ocurre una sobreproducción o un defecto en el catabolismo de un aminoácido. La hiperaminoaciduria generalizada, como hemos indicado, puede formar parte de una tubulopatía proximal compleja o ser secundaria a trastornos sistémicos o intoxicaciones. (2,16, 21)

Las hiperaminoacidurias específicas se deben a defectos en un sistema de transporte específico individual o un sistema de transporte grupo específico. Existe un patrón constante y determinado en la orina que establece el diagnóstico. La excreción del resto de aminoácidos es completamente normal. Las que tienen mayor relevancia clínica son la cistinuria y la enfermedad de Hartnup. (16, 21)

La cistinuria es la aminoaciduria hereditaria más frecuente. Se transmite de forma AD o AR. Se caracteriza por un defecto tubular proximal e intestinal en la absorción de cistina (dímero de L-cisteína) y de los aminoácidos dibásicos ornitina, lisina y arginina. La etiología son las mutaciones de los genes SLC3A1 (2p16.3-21) y SLC7A9 (19q12-13.1) que codifican, respectivamente, el transportador rBAT o la subunidad b⁰+AT del transportador específico. Cursa con nefrolitiasis repetida de cistina, cólico renal, obstrucción urinaria, infecciones e incluso ERC, sobre todo en varones. (16, 21)



El tratamiento consiste en una ingestión elevada de agua, restricción de sodio y alcalinización urinaria mediante citrato potásico, requiriendo ocasionalmente la asociación de fármacos que solubilizan la cistina, como el captopril, la D-penicilamina o la tiopronina. (16, 21)

2.2.3. Trastornos del transporte de fosfato.

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la forma de raquitismo hereditario más frecuente. Se trasmite de modo dominante ligado al cromosoma X. Se caracteriza por raquitismo resistente a la vitamina D, talla baja, deformidades de las extremidades inferiores (genu varo), cráneo y cara, hiperlordosis lumbar y leves trastornos de la dentición. Mutaciones en el gen PHEX ocasionan una proteólisis defectuosa del factor de crecimiento fibroblástico (FGF23), cuyo aumento produce una fuga renal de fosfato (hipofosfatemia, hiperfosfaturia, disminución del TmP/GFR y de la RTP). (2,17)

Existe normocalciuria, e insuficiente producción reactiva de 1,25(OH)₂D₃ (valores inadecuadamente normales), con fosfatasa alcalina aumentada y PTH normal (90%). El tratamiento se realiza con aporte de suplementos de fosfato y calcitriol. Se han descrito variantes de herencia AD causada por mutaciones de ganancia de función del gen que codifica el FGF23 y de herencia AR causada por mutaciones en el gen que codifica la Dentin matrix protein 1. (2,17)

En cuanto al raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria hereditario, se trata de un proceso muy poco frecuente que se transmite de forma AR y se manifiesta desde la niñez. Los pacientes con esta enfermedad presentan raquitismo, deformidades óseas, baja estatura, debilidad muscular y dolor óseo. El cuadro se caracteriza por un raquitismo/ostemalacia hipofosfatémico secundario a una exagerada pérdida renal de fosfato y a una elevación de la 1,25-OH Vitamin D circulante, como respuesta a la hipofosfatemia. (2,17)



De forma secundaria aparece una hipercalciuria debida a un aumento de la absorción gastrointestinal de fósforo y calcio, con depresión de la función paratiroidea. Son precisamente la hipercalciuria y los niveles elevados de 1,25-OH Vitamin D los que diferencian esta variante de otras formas de raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico. Como consecuencia de la hipercalciuria se puede originar una nefrocalcinosis y/o una litiasis. Es causado por mutaciones en el gen SLC34A3 que codifica el cotransportador sodiofosfato IIc (NaPi-IIc), que se expresa en la membrana apical de las células tubulares proximales renales y que normalmente regula la reabsorción del fosfato filtrado, bajo el control de la PTH y del FGF23. (2,17)

2.2.4 Trastornos del transporte de ácido úrico.

La hipouricemia aislada de origen renal se hereda con carácter AR. La variedad más frecuente está causada por mutaciones en el gen SLC22A12, que codifica el transportador de urato URAT1, que interviene en la reabsorción tubular proximal de ácido úrico. Suele ser asintomática o expresarse tardíamente en la edad adulta en forma de litiasis o episodios de insuficiencia renal aguda en situaciones de ejercicio y estrés oxidativo. Se diagnostica por niveles de ácido úrico sérico menores de 2 mg/dl con una excreción fraccional superior elevada (alrededor del 40-90%). (18,19)

En algunos casos se puede asociar con hipercalciuria. El tratamiento consiste en una ingesta abundante de líquidos, dieta rica en cítricos y evitar la práctica de ejercicio anaeróbico, por lo que el ejercicio físico se debe realizar acompañado de abundante hidratación. Se debe mantener el pH urinario entre 6-7, mediante la administración de citrato potásico. (18,19)

La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante el transportador basolateral GLUT9 que es codificado por el gen SLC2A9. Se han descrito dos variantes de la proteína, una isoforma GLUT9L que se expresa fundamentalmente en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal y una isoforma GLUT9S que se expresa exclusivamente en la



membrana apical de dichas células, por lo que en los pacientes con esta otra variante de hipouricemia tubular renal (OMIM 612076), la reducción en la reabsorción de urato ocurre en ambos lados de las células de los túbulos proximales renales y la excreción fraccional de urato es superior a 150%. (18,19)

2.3. Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico.

2.3.1. Acidosis tubular renal (ATR) distal tipo I

En el niño, la ATR distal se manifiesta casi siempre de manera primaria con carácter hereditario permanente y en algunas ocasiones de forma transitoria (síndrome de Lightwood). Se define por la incapacidad de disminuir el pH urinario <5,5 a pesar de la acidosis metabólica sistémica. La ATR distal puede ser, así mismo, adquirida asociada a otras enfermedades sistémicas o renales, en especial de tipo autoinmune (lupus, síndrome de Sjögren) o secundaria a la administración de drogas o tóxicos (anfotericina B, sales de litio). (2,20)

Los pacientes presentan síntomas desde las primeras semanas de vida como vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Posteriormente, se hace evidente el retraso de crecimiento, la poliuria y el estreñimiento. Pueden aparecer debilidad muscular e incluso episodios de parálisis flácida como consecuencia de la hipopotasemia. En la exploración, pueden observarse signos de deshidratación, desnutrición y raquitismo. (2,4,20)

Debe investigarse siempre la posible asociación con sordera nerviosa, aunque puede ser progresiva y muchos pacientes superan el screening de sordera neonatal y desarrollan hipoacusia tardíamente. En casos más leves puede manifestarse durante la adolescencia o edad adulta en forma de litiasis, nefrocalcinosis y dolores óseos o articulares que son consecuencia de la osteomalacia. (2,20)



El diagnóstico se realiza al confirmar la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico plasmático (anión Gap) normal, normopotasémica o hipopotasémica con pH urinario superior a 5,5, a pesar de la acidosis sistémica. Puede observarse una hipercalcemia transitoria en recién nacidos y lactantes, que es secundaria a la acidosis y desaparece tras normalizarla. Existe nefrocalcinosis precoz. La filtración glomerular es normal al inicio. (20)

La acidificación urinaria tiene lugar, preferentemente, en las células α -intercaladas del túbulo colector cortical. La secreción de H^+ está mediada por una ATPasa vacuolar (H^+ -ATPasa) que transfiere H^+ activamente a través de la membrana luminal. La función de esta H^+ -ATPasa está marcadamente influenciada por la electronegatividad generada en la luz tubular por el transporte simultáneo de Na^+ en las células principales del túbulo colector. Mutaciones en el gen ATP6V1B1 que codifica la subunidad B1 de la H^+ -ATPasa origina la forma AR asociada con sordera neurosensorial. (2,20)

La forma AR de ATRd sin sordera o con sordera neurosensorial de aparición tardía está causada por mutaciones en el gen ATP6V0A4, que codifica la subunidad $\alpha 4$ de la H^+ -ATPasa. El bicarbonato, formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro de intercambio Cl^-/HCO_3^- que se realiza por la acción de una proteína transportadora, la denominada proteína banda 3 o AE1. La forma AD de ATRd está causada por mutaciones en el gen SLC4A1, que codifica dicho intercambiador. (2,20)

2.3.2. Otros subtipos de acidosis tubular renal.

La ATR proximal (ATR tipo II) se caracteriza por un defecto en la reabsorción de CO_3H^- . Se observa con más frecuencia en asociación con una disfunción tubular proximal múltiple en el contexto un síndrome de De Toni Debré-Fanconi. Existe una forma transitoria (descrita por Juan Rodríguez Soriano) y una forma



de origen genético de herencia AR asociada a anomalías oculares y retraso mental causada por mutaciones homocigotas en el gen SLC4A4, que codifica el transportador basolateral $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$. La ATR tipo II puede ser secundaria al uso de drogas y tóxicos (tetraciclina degradada, fosfamida, valproato) o acontecer en el curso de otras enfermedades (hiperparatiroidismo, síndrome de Leigh). (2)

El diagnóstico se realiza al comprobarse la existencia de acidosis metabólica hiperclorémica con excreción fraccionada de bicarbonato $>15\%$, anión Gap urinario negativo y mecanismos de acidificación distal indemnes. (2)

La ATR renal combinada proximal y distal (tipo III) se observa en la osteopetrosis AR como consecuencia de mutaciones en el gen CA2, codificante de la anhidrasa carbónica tipo II. (2)

La ATR hiperpotasémica (tipo IV) se caracteriza por un defecto conjunto en la secreción tubular distal tanto de H^+ como de K^+ . No se ha referido una forma primaria. Se ha descrito en casos de hipoaldosteronismo y pseudohipoaldosteronismo, en ciertas situaciones patológicas (uropatía obstructiva, drepanocitosis, nefropatía diabética, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina) y tras el uso de algunos fármacos (trimetoprim, ciclosporina A). En esta variante de ATR, los pacientes acidifican adecuadamente por debajo de 5,5 tras una sobrecarga ácida, si bien son incapaces de aumentar la excreción urinaria de pCO_2 en situaciones de acidosis. (2)

2.4. Defectos en la reabsorción de ClNa .

2.4.1. Síndrome de Bartter

Es una tubulopatía heredada con carácter AR, caracterizada por la presencia de hipopotasemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, hiperaldosteronismo con presión arterial normal, respuesta disminuida a la angiotensina II e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Se distinguen dos formas clínicas principales, el síndrome de Bartter neonatal y el síndrome de Bartter clásico. (2,3,7, 13)



El síndrome de Bartter neonatal representa la variedad más grave. Se caracteriza por presentar polihidramnios, prematuridad, poliuria grave, episodios de deshidratación, hipercalciuria, nefrocalcinosis difusa precoz y los datos bioquímicos antes citados. Se ha descrito un fenotipo peculiar caracterizado por facies triangular con frente prominente, ojos grandes, orejas que protruyen, tejido graso escaso y pobre masa muscular. (2,7)

El Bartter clásico debuta por lo general en los dos primeros años de vida con poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y falta de medro. Puede haber síntomas musculares en forma de debilidad muscular y fatiga. A veces se diagnostica por el hallazgo de nefrocalcinosis o en el estudio de una infección urinaria. (2,7,13)

La característica diagnóstica fundamental es la hipopotasemia si bien la hipocloremia y la alcalosis metabólica suelen ser universales. En orina se objetiva pérdida salina con excreciones fraccionales de Na⁺, K⁺ y Cl⁻ elevadas (similar a tratamiento mantenido con diuréticos de asa). El filtrado glomerular inicialmente está conservado, excepto en algunos casos del tipo 4.(7,13)

El gradiente transtubular de potasio elevado (GTTK >12). Habitualmente existe hipercalciuria, excepto en el tipo 3, en el que es inconstante, e incluso puede observarse hipocalciuria. Se debe realizar ecografía renal (nefrocalcinosislitiasis), audiometría, potenciales evocados auditivos y estudiar la agudeza visual. El diagnóstico prenatal se sospecha por polihidramnios, y aumento de la concentración de Cl⁻ del líquido amniótico. (2,7, 13)

El Bartter neonatal depende de mutaciones en el gen SLC12A1 que codifica el cotransportador Na-K-2Cl (en el que actúa la furosemida) del asa ascendente de Henle K (Bartter tipo I) y del gen KCNJ1, que codifica el canal de potasio ROMK (Bartter tipo II). El Bartter clásico está causado por mutaciones en el gen CLCNKB que codifica el canal de cloro ClC-Kb (Bartter tipo III). (2,3,7, 13)

El tipo IVA está producido por mutaciones en el gen BSND, que codifica una subunidad de los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb denominada barttina. Esta variante cursa con sordera y según la mutación subyacente puede tener una



presentación neonatal o clásica. El Bartter tipo IVB se caracteriza por la presencia simultánea de una delección en el gen CLCNKB y de una mutación “missense” en el gen CLCNKA, sin existir mutaciones en el gen BSND. La indemnidad de la barttina, en este caso, no pudo evitar la aparición de la sordera, lo que denota, además, la heterogeneidad genética de los pacientes con síndrome de Bartter y sordera. (2,7,13)

El tipo V es producido por mutaciones “de ganancia de función” en el gen CASR, que codifica el receptor sensible a calcio. La activación del receptor sensible a calcio inhibe la actividad del canal ROMK y, secundariamente, reduce la reabsorción de Cl^- en la rama ascendente del asa de Henle. (2,7, 13)

Las mutaciones de los genes que codifican el transporte de Na^+ , K^+ y Cl^- producen pérdida salina urinaria, con la consiguiente depleción de volumen e hipercalciuria, que secundariamente estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuya hiperactividad es responsable del resto de las características del síndrome. (2,7,13)

La alcalosis metabólica crónica se debe a la pérdida de ácidos no volátiles del fluido extracelular y a la incapacidad renal para excretar bicarbonato por la contracción de volumen y la depleción de K^+ o Cl^- . La hipoacusia resulta de la disfunción de los canales de cloro (Cl^- - K^+ y Cl^- - K^+) o la inactividad de la barttina en el oído y que son necesarios para mantener una concentración elevada de K^+ en la endolinfa, requisito para una audición adecuada. (2,7,13)

En cuanto al tratamiento, los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas son los fármacos de elección, fundamentalmente la indometacina. Se requieren suplementos de cloruro potásico. Otros tratamientos adyuvantes son el amilorida, la espironolactona y el triamtereno e incluso las tiacidas en un intento de evitar la hipercalciuria y la nefrocalcinosis. Enfermedad de Gitelman. (2,7,13)

Está causada por mutaciones inactivantes del gen SLC12A3, que codifica el cotransportador Na^+ - Cl^- sensible a tiacidas del túbulo contorneado distal, lo



que produce una pérdida urinaria de ClNa con la subsiguiente depleción moderada de volumen y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hipopotasemia y alcalosis metabólica secundaria. Se evidencia una reducción en la expresión del canal de Mg²⁺ TRPM6 en la membrana apical de las células del TCD que es responsable de la hipomagnesemia y un aumento en la reabsorción de Ca²⁺ que causa la hipocalciuria. El cuadro clínico recuerda al de un paciente en tratamiento crónico con tiacidas. (2,7)

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos o presentan síntomas leves neuromusculares de inicio en la infancia tardía o en la juventud; no obstante, existen formas más graves en la primera infancia, difíciles de distinguir clínicamente de un síndrome de Bartter tipo III. (2,7)

No existe correlación fenotipo-genotipo y los síntomas principales son avidez por alimentos salados, tendencia a presión arterial normal o normal-baja, intolerancia al ejercicio físico, retraso del crecimiento y talla baja. Los síntomas neuromusculares son habitualmente leves, secundarios a hipopotasemia y a hipomagnesemia, pero puede haber tetania o convulsiones. La condrocalcinosis es poco habitual en niños. Puede existir prolongación del intervalo QT y arritmias. (2,7)

2.5. Incremento en la reabsorción de ClNa asociado a hipertensión arterial.

2.5.1 Enfermedad de Liddle

Es una tubulopatía AD causada por mutaciones de ganancia de función en los genes SNCC1B y SNCC1G, que codifican las subunidades α y β del canal epitelial de sodio ENaC, con lo que se evita su unión a Nedd4-2 y aumenta la densidad apical de ENaC. En situación normal, la unión de Nedd42 a ENaC favorece la endocitosis y su degradación. (2,23)



La enfermedad se manifiesta con signos clínicos y bioquímicos que son consecuencia de una reabsorción tubular renal excesiva de ClNa. El resultado es una expansión del espacio extracelular con hipertensión arterial grave, alcalosis metabólica e hipopotasemia. Los niveles de renina y aldosterona se encuentran muy reducidos. El tratamiento se basa en diuréticos como triamtereno o amilorida. (2,23)

2.5.2. Pseudohipoaldosteronismo tipo I

Se trata de una enfermedad hereditaria caracterizada por pérdida salina con hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica (acidosis tubular renal tipo IV) con niveles elevados de renina y aldosterona. La variante renal es la más frecuente, se hereda con carácter AD y está causada por mutaciones en el gen NR3C2, que codifica la síntesis del receptor mineralocorticoide humano (4q31.1). Se manifiesta en la primera infancia por polihidramnios, fallo de crecimiento, pérdida de peso, vómitos, deshidratación, pérdida salina renal, hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica con gran aumento de renina y aldosterona en plasma. (2, 25)

En las familias afectas pueden existir individuos aparentemente asintomáticos. El tratamiento se basa en suplementos de cloruro sódico, pudiendo existir una mejoría espontánea a partir de uno a tres años de vida. La variante sistémica se hereda con carácter AR y está causada por mutaciones con pérdida de función de uno de los genes codificadores SNCC1A, SNCC1B y SNCC1G, de las subunidades α , β y γ del canal epitelial de sodio ENaC que se expresa en las células principales del túbulo colector. (2,25)

Existe una resistencia periférica a la acción de los mineralocorticoides en riñón, colon, glándulas sudoríparas y glándulas salivares. La sintomatología aparece al nacimiento con pérdida salina masiva, poliuria, deshidratación y posible



muerte. Se comprueba un aumento de la concentración de electrolitos en sudor y saliva. (2,25)

2.5.3. Enfermedad de Gordon (pseudohipoaldosteronismo tipo II)

Se transmite de forma AD y es debido a mutaciones de ganancia de función de los genes WKN1 y WKN4, que codifican las kinasas WKN1 y WKN4, respectivamente, que regulan el transporte tubular de Na⁺ y Cl⁻ en el túbulo. (2,31)

distal. Puede haber mutaciones también en el gen KLHL3 y CUL3. Los individuos afectados presentan hipertensión, talla baja, hiperpotasemia, acidosis metabólica (acidosis tubular distal tipo IV) y un descenso de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona. Característicamente, algunos pacientes presentan hipercalciuria. La hipertensión es sensible al tratamiento con tiacidas. (2,31)

2.6. Trastornos en la reabsorción de magnesio.

2.6.1. Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis

Es una tubulopatía causada por las mutaciones de los genes CLDN16, y CLDN19, que codifican unas proteínas denominadas claudinas 16 y 19 que regulan el transporte paracelular de Ca²⁺ y Mg²⁺ en la rama ascendente del asa ascendente de Henle. Se manifiesta en forma de tetania, convulsiones, poliuria, infección urinaria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, con evolución hacia enfermedad renal crónica. Es frecuente, además, la afectación ocular con miopía maligna, nistagmus, coloboma y keratocono, sobre todo cuando existen mutaciones en el gen CLDN19. (3,21)

En los exámenes de laboratorio se detecta hipomagnesemia con hipermagnesiuria y, con frecuencia, elevación de la urea y la creatinina plasmáticas. La ausencia de hipomagnesemia no descarta el diagnóstico si



existe fallo renal crónico instaurado. En orina existe una excreción muy aumentada de calcio y magnesio. El tratamiento con suplementos de magnesio, citrato potásico y sintomático no suele prevenir el fallo renal progresivo. (3,21)

2.7. Trastornos del transporte del agua.

2.7.1. Diabetes insípida nefrogénica (DIN)

Es un trastorno de la reabsorción de agua en el túbulo colector. Puede ser de origen genético o secundario. Se manifiesta por la excreción de grandes cantidades de orina muy diluida, dada la incapacidad de concentrar la orina debido al fallo de respuesta tubular a la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. (26-28, 30)

La forma de herencia más frecuente de la DIN primaria (90% de los casos) es la recesiva ligada al cromosoma X y está causada por mutaciones del gen que codifica el AVPR2, en la región Xq28. En un 10% de los pacientes la DIN es AR por mutaciones del gen que codifica la aquaporina 2 (AQP2), localizado en el cromosoma 12q13, y afecta indistintamente a niños de ambos sexos. (26,28)

La DIN adquirida se debe a la pérdida del gradiente osmótico y a la lesión tubular que cursa con una reducción en la expresión de AQP2 en la médula renal. Se observa en nefropatías tubulointersticiales crónicas (poliquistosis, uropatía obstructiva, displasia renal, nefronoptosis, insuficiencia renal, depleción de potasio o hipercalcemia crónicas) o puede ser secundaria a fármacos (litio, colchicina, anfotericina B, vincristina). (2, 26-28, 30)

En la DIN de origen genético, los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida. Las manifestaciones iniciales en los niños pequeños son irritabilidad, rechazo de las tomas, avidez por el agua, anorexia, vómitos, fallo de medro, fiebre y estreñimiento. En niños mayores, es frecuente la nicturia y la enuresis. La poliuria puede derivar en alteraciones urológicas como mega-vejiga, mega-



uréter e hidronefrosis no obstructiva. El retraso psicomotor podría estar relacionado con los desequilibrios hidroelectrolíticos, ya que su incidencia es baja en niños adecuadamente tratados. (2, 27, 28, 30)

La clínica es sugestiva. Consiste en poliuria y polidipsia marcadas. La osmolalidad urinaria es inferior a la plasmática. Cuando los niños son pequeños y no tienen acceso directo a la ingesta de agua, la osmolalidad plasmática y los iones, sodio y cloro, están elevados. La prueba de concentración con desmopresina confirma el diagnóstico al observarse una falta de respuesta. (2, 26, 27, 30)

2.8. Tubulopatías por alteración en el transporte de calcio.

No están descritas tubulopatías con pérdida simple de calcio en presencia de normocalcemia. La hipercalciuria idiopática no es una tubulopatía. Existen diversas entidades relacionadas con el receptor de calcio, es decir, existen pacientes portadores de diversas mutaciones en el gen CASR que codifica el receptor sensible a calcio. (2,32)



DISEÑO METODOLOGICO.

1. Tipo de estudio.

Reporte de casos.

2. Área de estudio.

Se realizó la búsqueda de información en el área de admisión del hospital Oscar Danilo Rosales Arguello. Ubicado en el centro urbano de la ciudad de León.

3. Población de estudio.

Se tomaron los pacientes de toda la población pediátrica con menos de 14 años al momento del diagnóstico de tubulopatía, atendidos en el servicio de pediatría en el hospital Oscar Danilo Rosales Arguello, incluyendo pacientes hospitalizados, o atendidos por consulta externa.

4. Criterio de inclusión.

Criterios de inclusión: paciente menor de 14 años al momento del diagnóstico, nicaragüense, que fue atendido y diagnosticado con tubulopatías en una unidad de salud pública, en el período de Enero de 2021 a Noviembre de 2023.

Criterios de exclusión: Expedientes que no cuenten con la información completa requerida para este estudio.

Muestra:

Por ser un reporte de casos menor a 10, no se calculó muestra, no hubo muestreo, se estudiaron a los pacientes por conveniencia.

5. Fuente de información.

La fuente de información fue de tipo secundaria, ya que se tomaron los datos de los expedientes clínicos que se encuentran en admisión del Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello.



6. Metodología de recolección de datos.

Se solicitó mediante una carta dirigida a la dirección hospitalaria, el permiso para recolectar la información de los expedientes clínicos que se encuentran en admisión del HEODRA. Una vez obtenido el permiso necesario, se aplicó la herramienta de recolección de datos al expediente seleccionado.

La fuente de información fue de tipo secundaria, ya que se tomaron los datos de los expedientes clínicos que se encuentran en admisión del hospital Oscar Danilo Rosales Arguello.

7. Instrumento de recolección de datos.

Se creó un documento base en el cual se persigue obtener los datos demográficos y las características clínicas del paciente con diagnóstico de tubulopatía. Estos datos incluían en el acápite de características clínicas: los signos, síntomas incluidos los correspondientes a complicaciones dentro de la historia natural de la enfermedad, los hallazgos de laboratorio, imagenológicos, así como pruebas especiales utilizadas.

8. Análisis de los datos.

Los datos demográficos, los signos, síntomas y los hallazgos de exámenes, así como las complicaciones y las co-morbilidades fueron descritas en orden cronológico junto con la evolución del paciente desde su primera consulta hasta su manejo.

Estos datos fueron recopilados del instrumento de recolección de datos. Se realizó un análisis univariado de frecuencias con lo que se mostró los hallazgos encontrados a través de descripciones, tablas y gráficos, utilizando el programa de Excell.

9. Consideraciones éticas.

En todo momento de nuestra investigación se cumplieron los siguientes principios éticos:



1. No se usó el nombre plasmado en el expediente clínico de los niños que formaron parte del estudio.
2. Los datos recolectados fueron protegidos por el investigador y no se expusieron a nadie más. Dicha información fue utilizada únicamente con fines de investigación.
3. Una vez concluya el estudio, los resultados del mismo fueron mostrados a las respectivas autoridades.



OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES		
VARIABLES (CONCEPTOS)	DEFINICIÓN	ESCALA
EDAD	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en que se realizó la encuesta.	<ul style="list-style-type: none"> • Años • meses
PROCEDENCIA	Lugar donde nació el individuo	Los municipio del país o localidad de Nicaragua
SEXO	Conjunto de características genéticas, anatómicas, fisiológicas y psicológicas que hacen que un individuo sea hombre o mujer.	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
PESO	Corresponde al valor numérico medido en kg de la masa del paciente al momento de la atención de salud.	<ul style="list-style-type: none"> • Kilogramos de peso. (incluyendo 1 decimal)
TALLA	valor cuantitativo que refleja la longitud total del cuerpo en posición anatómica.	<ul style="list-style-type: none"> • Centímetros.
ESTADO NUTRICIONAL.	<p>PESO PARA LA EDAD</p> <p>Puntaje Z para menores de 2 años según tablas de la OMS.</p> <p>Percentiles para los mayores de 2 años según tablas de estado nutricional de la OMS.</p>	<p>Puntaje z se medirá de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Z-0 estado con peso adecuado para la edad. • Z-1, Z-2, Z-3: corresponden a estado nutricional bajo peso. • Z+1, Z+2, Z+3: corresponden a estado nutricional sobrepeso. <p>Los valores de percentiles se medirán desde percentil 5 hasta 98:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se tomará como peso adecuado para la edad a los percentiles entre 10 a 90 según las tablas de la OMS.
	TALLA PARA LA EDAD	<p>Puntaje z se medirá de la siguiente manera:</p>



		<ul style="list-style-type: none"> • Z-0 estado con talla adecuado para la edad. • Z-1, Z-2, Z-3: corresponden a talla baja para la edad. • Z+1, Z+2, Z+3: corresponden a talla alta para la edad. <p>Los valores de percentiles se medirán desde percentil 5 hasta 98:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se tomará como talla adecuado para la edad a los percentiles entre 10 a 90 según las tablas de la OMS.
INDICE MASA CORPORAL	<p>IMC PARA LA EDAD.</p> <p>Corresponde a la relación entre el índice de masa corporal y la edad del paciente.</p> <p>Se medirá con las tablas de la OMS mediante percentiles, que van de menor a 5 hasta 98.</p>	<p>Percentil de 10 a 90 corresponden a estado nutricional normal.</p> <p>percentil menor a 5: desnutrición.</p> <p>percentil mayor a 90: sobrepeso</p>
SINTOMAS	<p>Descripción subjetiva que proporciona el paciente de una condición patológica o anormal estado de salud.</p>	<p>astenia malestar general debilidad poliuria Polidipsia pirosis Emesis</p>
SIGNOS	<p>Hallazgo objetivo que se determina al examinar un paciente de una condición patológica o anormal estado de salud.</p>	<p>raquitismo Deformidades óseas. Reflujo gastroesofagico. Poliuria, polidipsia. Emesis. tetania</p>



		retraso del crecimiento Hipoacusia. Dolor lumbar.
ACIDO URICO	Es un ácido débil producido en el hígado, músculos, intestinos, riñones y endotelio vascular, como producto final del catabolismo de las purinas (adenina y guanina) mediante la acción de la enzima xantina oxidasa	Menores de 14 años: 1,7-5,8 mg/dl
ALBUMINA	Principal proteína de la sangre, y una de las más abundantes en el ser humano. Se sintetiza en el hígado.	menor de 14 años: 3,9-5,0 g/dl
AMONIACO	El amoníaco (NH ₃) es un producto de desecho del cuerpo durante la digestión de las proteínas. Normalmente, el amoníaco se procesa en el hígado, donde se transforma en otro producto de desecho llamado urea. La urea se elimina del cuerpo en la orina.	1 a 11 meses: 18-74 umol/L 1 a 14 años: 17-68 umol/L
BICARBONATO	Es un subproducto del metabolismo del cuerpo. La sangre lleva bicarbonato a los pulmones y luego se lo exhala como dióxido de carbono. Los riñones también ayudan a regular el bicarbonato. Estos órganos eliminan y reabsorben el bicarbonato. De eso modo, se regula el pH del cuerpo, es decir, el equilibrio ácido	venoso: 21-28 mmol/L arterial: 22-29 mmol/L
CALCIO IONIZADO	Es el calcio que no está adherido a las proteínas. También se denomina calcio libre.	4.8-4.92 mg/dl.
	La creatinina es un producto	0.4-0.7 mg/dl



CREATININA	de desecho generado por los músculos como parte de la actividad diaria. Normalmente, los riñones filtran la creatinina de la sangre y la expulsan del cuerpo por la orina	
FOSFORO INORGANICO	El fósforo es un mineral que constituye el 1% del peso corporal total de una persona. Es el segundo mineral más abundante en el cuerpo. Está presente en cada célula del cuerpo. La mayor parte del fósforo en el organismo se encuentra en los dientes y en los huesos.	3.8 – 6.5 mg/dl
GLICEMIA	Valor de glucosa medida en sangre en mg/dl. Glucosa es un carbohidrato simple de cadena corta, útil para la utilización en el proceso de formación de ATP	mayor a 1 día: 60-90 mg/dl niños: 60-100 mg/dl
MAGNESIO	Esta prueba determina el nivel de magnesio en la sangre. El magnesio es un electrolito importante y necesario para el funcionamiento adecuado de los músculos, los nervios y las enzimas. También ayuda al cuerpo a usar energía, y es necesario para trasladar otros electrolitos	7 días – 2 años: 1.6-2.6 mg/dl 2-14 años: 1.5-2.3 mg/dl
NITROGENO UREICO	Nitrógeno en la sangre que viene de la urea (una sustancia formada por la descomposición de proteínas en el hígado). Los riñones filtran la urea de la sangre y esta pasa a la orina.	5-18 mg/dl
	La prueba de potasio en sangre mide la cantidad de	3.5-6 mg/dl



POTASIO	potasio en la sangre. El potasio es un tipo de electrolito. Los electrolitos son minerales del cuerpo con carga eléctrica que ayudan a controlar la actividad de los músculos y los nervios, mantienen los niveles de ciertos líquidos y cumplen otras funciones importantes	
SODIO	La prueba de sodio en la sangre mide la cantidad de sodio en la sangre. El sodio es un tipo de electrolito. Los electrolitos son minerales con carga eléctrica. Estos ayudan a controlar la cantidad de líquido y el equilibrio de ácidos y bases	138-145 mg/dl
ACIDOSIS TUBULAR RENAL.	Se define por la incapacidad de disminuir el pH urinario <5,5 a pesar de la acidosis metabólica sistémica.	Los pacientes presentan síntomas desde las primeras semanas de vida como vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Exámenes de laboratorio: acidosis metabólico, anión gap normal, hipercloremia, orina alcalina, hipernatremia, hipokalemia.
COMPLICACIONES	Enfermedad renal crónico.	Daño renal mayor o igual a 3 meses con alteración estructural determinada por estudios de imagen o alteraciones en análisis de sangre u orina, con o sin disminución de la tasa de filtración glomerular. Filtración glomerular menor ó igual a 60 ml/m/1.73 m2 mayor o igual a 3 meses con o sin signos de daño renal comentados.



	<p>Raquitismo/deformaciones óseas.</p> <p>Urgencias metabólicas</p>	<p>Trastorno de la mineralización del hueso y cartílago de crecimiento. Presenta deformidades óseas, retraso del crecimiento. Alteraciones bioquímicas: hipofosfatemia, grado variable de hipocalcemia, aumento de la hormona paratiroidea y Fosfatasa alcalina.</p> <p>Hipokalemia: potasio sérico o gasométrico menor a 3.5 mg/dl.</p> <p>Hipomagnesia: niveles de magnesio sérico: 7 días – 2 años: <1.6mg/dl 2-14 años: < 1.5 mg/dl</p> <p>Hiponatremia: valores séricos: < 138 mg/dl.</p> <p>Rabdomiolisis: síndrome clínico caracterizado por: dolor muscular, debilidad, inflamación en músculos específicos, fiebre taquicardia, náuseas y vómito, coloración de orina de color roja. A veces asintomática con: mioglobinuria (> 1.5 mg/dl), elevación de la creatinina quinasa, alteraciones hidroelectrolíticas, arritmias (asociadas a hiperpotasemia), hiperurisemia (> 5.8 mg/dl) en presencia de IRA.</p>
--	---	--



	<p>Urolitiasis</p> <p>Sordera neurosensorial.</p> <p>Nefrocalcinosis</p> <p>Talla baja.</p>	<p>Fallo renal agudo:</p> <p>1. Aumento de 1.5 a 1.9 veces el valor inicial de creatinina ó aumento de > 0.3 mg/dl, en 48 horas. Producción de orina <0.5 cc/kg/hora por 6 a 12 horas.</p> <p>Detección de cálculo en cualquier parte del sistema urinario mediante ecografía o Tomografía computarizada de abdomen sin contraste.</p> <p>Pérdida auditiva resultado del daño, enfermedad o trastorno que afecta: la cóclea directamente, por pérdida de la capacidad de transmitir la señal de la cóclea al cerebro y anomalía del 8vo par craneal.</p> <p>Depósito de sales de calcio en el parénquima renal, incluido el epitelio tubular y el tejido renal intersticial. Se diagnostica mediante estudios de imagen: ecografía renal o abdominal completa con hiperecogenicidad en parénquima renal o cortical. En TC se observa hiperdensidad en médula o corteza renal y tubular.</p> <p>Talla para la edad en la puntuación Z: Z-1 a Z-3 ó menor, en menores de 2 años.</p> <p>Talla menor al percentil 10 para la edad en mayores de 2 años.</p>
--	--	---

Comportamiento clínico de las tubulopatías en niños menores de 14 años atendidos en el servicio de pediatría del HEODRA, 2017-2023.



ESTANCIA MEDIA	Cantidad de días ingresado en la unidad de salud por sintomatología y signos sugestivos de tubulopatías.	1 a mas días.
NUMERO DE INGRESOS	Cantidad de ingresos hospitalarios por sintomatología, signos y hallazgos para-clínicos relacionada con tubulopatías.	1 a mas ingresos.
ESTUDIOS DE IMAGEN	Ultrasonido renal.	Búsqueda de nefrocalcinosis y de litiasis.



RESULTADOS.

1. Características sociodemográficas.

En relación a las características sociodemográficas de los 3 casos a reportar, todos con acidosis tubular renal distal, pertenecen al sexo femenino, con edad de diagnóstico antes del primer año de vida y uno de los casos a los 6 años; sin relación filial y con procedencias urbanas. Solo uno de los casos tuvo acceso a educación institucional.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con tubulopatías.			
	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
Tubulopatía diagnosticada.	<i>Acidosis tubular renal.</i>	<i>Acidosis tubular renal.</i>	<i>Acidosis tubular renal.</i>
Edad actual de los pacientes.	<i>11 años</i>	<i>11 años.</i>	<i>6 años</i>
Edad al momento del diagnóstico.	<i>9 meses</i>	<i>6 años.</i>	<i>11 meses</i>
Sexo	<i>Femenino</i>	<i>Femenino.</i>	<i>Femenino</i>
Procedencia	<i>Urbana/León.</i>	<i>Urbana/Sauce.</i>	<i>Urbano/León</i>
Escolaridad.	<i>No estudios</i>	<i>4to grado de primaria.</i>	<i>No estudios</i>

Fuente: instrumento de recolección de datos.



2. Características: clínicas, clasificación, hallazgos para-clínicos y de estudios de imagen del paciente con tubulopatía.

En la tabla 2 se identifica que uno de los casos posee una malformación congénita al momento del nacimiento con requerimiento de corrección quirúrgico para su resolución. No se identificaron ningún antecedente patológico familiar en ninguno de los casos.

Tabla 2. Antecedentes de los pacientes con tubulopatías.			
Antecedentes	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
Familiares patológicos.	<i>Negados.</i>	<i>Negados.</i>	<i>Negado</i>
Personales patológicos.	<i>Atresia duodenal.</i>	<i>Negado.</i>	<i>Negado.</i>

Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 3 se describen los antecedentes obstétricos de las madres de los pacientes, se identifica que los casos 1 y 2 tuvieron hermanos nacidos vía vaginal; en relación a los antecedentes perinatales no se identificó ninguno.

Tabla 3. Antecedentes osbtétricos y perinatales.			
Hallazgos.	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
Obstétricos.			
Gestas previas	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>2</i>
partos	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>2</i>
cesáreas	<i>1</i>	<i>1</i>	<i>0</i>
Abortos	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Hijos muertos.	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Antecedentes perinatales.			
Bajo peso al nacer	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Macrosómico	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Malformación	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Retardo del crecimiento	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Pretérmino	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Postérmino	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Muerte neonatal precoz	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Muerte neonatal tardía.	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>

Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 4 se describen los antecedentes obstétricos y de los casos al momento del nacimiento. Todos los casos nacieron con edad gestacional a término por capurro B, con medidas antropométricas adecuada para la edad con adecuada adaptación cardiopulmonar sin requerimientos de reanimación; 2 de los casos nacieron vía cesárea por antecedente de cesárea anterior, y uno de los casos presento al nacimiento atresia duodenal con dextrocardia.

Tabla 4. Antecedentes osbtétricos y del recién nacido.			
Hallazgos.	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
<i>Del recién nacido.</i>			
Edad gestacional.	37 semanas.	38 semanas.	39
Vía del parto.	Cesárea.	Cesárea.	Parto
Indicación de la cesárea.	Cesárea anterior.	Trabajo de parto detenido.	NA
Presentación.	Cefálico	Cefálico	Cefálico
Apgar.	8/9	8/9	8/9
Peso.	2800 g	2900	2700
Talla.	49 cm	49 cm	50
Co-morbilidad.	Atresia duodenal y Dextrocardía.	No	No
Estancia hospitalaria.	15 días/ UCIN	24 horas/ UMI.	24 horas/UMI

Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 5 se describe los hallazgos en el desarrollo psicomotor, se identifica que en el caso 1 y 3 hay un adecuado desarrollo, en el caso 2 en cambio hubo retraso en la capacidad para caminar y proyectarse.

Tabla 5. Desarrollo psico-motor de los pacientes con tubulopatías.

Ítems del desarrollo	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
<i>Fijo la mirada</i>	1 mes	2 meses	2 meses
<i>Sostiene la cabeza</i>	2 meses	2 meses	2 meses
<i>Sonrie</i>	3 meses	1 mes	3 meses
<i>Se sienta</i>	6 meses	4 meses	6 meses
<i>Gatea</i>	10 meses	8 meses	NO
<i>Camina</i>	15 meses	18 meses.	10 meses
<i>Se proyecta.</i>	16 meses	2 años.	11 meses

Fuente: instrumento de recolección de datos.

En la tabla 6 se describe el estado nutricional de los casos: al momento del nacimiento se evidencia que las medidas antropométricas se encuentran dentro de los valores esperados con percentiles entre el 10 al 90; en el estado nutricional en la medición de referencia que se tomaron en relación a la última consulta registrada en los expedientes, las mediciones de los 3 casos están por debajo del percentil 10 e incluso del 3 para el peso, talla e IMC.

Tabla 6. Estado nutricional de los pacientes con tubulopatías.

		CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
Estado nutricional al momento del nacimiento.	<i>Peso/Edad.</i>	44.0	44.0	50.0
	<i>Talla/Edad.</i>	14.8	20.9	45.2
	<i>IMC/Edad.</i>	51.4	51.4	48.3
Estado nutricional en medición de referencia.	<i>Peso/Edad.</i>	0.7	0.1	17.4
	<i>Talla/Edad.</i>	0.4	0.9	2,9
	<i>IMC/Edad.</i>	7.7	39.3	2.3

Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 7 se describen los datos de laboratorio al momento del diagnóstico y corresponden a los exámenes tomados durante la descompensación del cuadro de tubulopatía. En el examen de orina todos presentan un pH superior a 6.5 con densidades elevadas sin datos a favor de infección urinaria ni eritrocituria, uno de los casos muestra cuerpos cetónicos; y dos de los casos muestran cristales en orina. En la Biometría hemática completa, todos los valores se encuentran dentro de valores de referencia.

Tabla 7. Exámenes de laboratorio de los pacientes con tubulopatías.			
	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
EXAMEN DE ORINA.			
Color	<i>Amarillo</i>	<i>Amarillo</i>	<i>Amarillo</i>
PH	<i>7.0</i>	<i>7.0</i>	<i>7.0</i>
Densidad	<i>1030</i>	<i>1030</i>	<i>1020</i>
Leucocitos	<i>2-4 x campo</i>	<i>4-6 x campo</i>	<i>8-9 x campo</i>
Eritrocitos	<i>3 x campo</i>	<i>4 x campo</i>	<i>2 x campo</i>
Cuerpos cetónicos	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>	<i>Positivo.</i>
Celulas epiteliales	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>	<i>Negativo</i>
Cristales	<i>Negativos</i>	<i>Cristales amorfos</i>	<i>Fosfatos amorfos</i>
Otros	<i>No bacterias</i>	<i>Bacterias pocas</i>	<i>Bacterias regular cantidad</i>
BIOMETRIA HEMÁTICA COMPLETA.			
Leucocitos	<i>15 500</i>	<i>8500</i>	<i>7860</i>
neutrofilos	<i>37.9</i>	<i>62.5</i>	<i>60</i>
Linfocitos	<i>54.7</i>	<i>31.6</i>	<i>32</i>
Monocitos	<i>7.4</i>	<i>5.9</i>	<i>4</i>
Hematocrito	<i>38.5</i>	<i>38.4</i>	<i>36.2</i>
Hemoglobina	<i>12.7</i>	<i>13.4</i>	<i>12.3</i>
Plaquetas	<i>277 000</i>	<i>327 000</i>	<i>37.7</i>

Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 8 se muestra que todos los casos presentan hipokalemia severa e hipercloremia, 2 casos presentan hipernatremia. El resto de los electrolitos séricos y la pruebas de función renal junto con las pruebas de función hepática se encuentran dentro de valores de referencia. En los resultados de gasometría, los tres casos presentan acidosis metabólica con anión gap dentro de valores normales, 2 de los casos presentaron hiperlactatemia. Las presiones de oxígeno y de dióxido de carbono se encuentran dentro de valores de referencia.

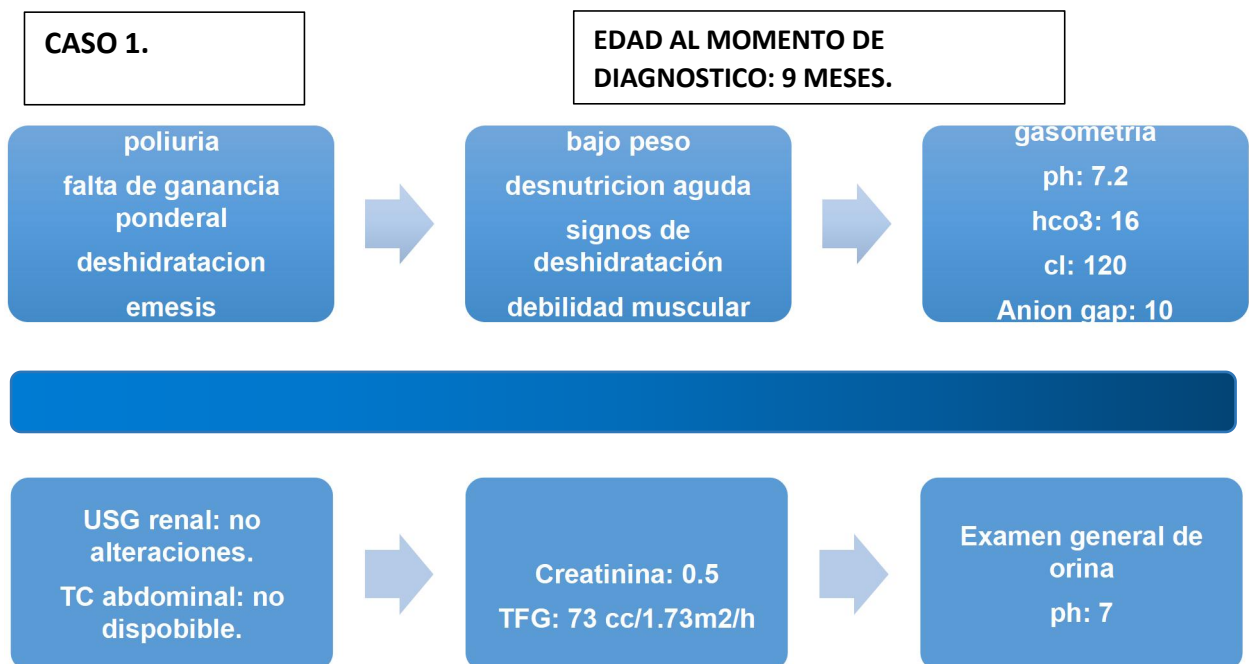
Tabla 8. Exámenes de laboratorio de los pacientes con tubulopatía.			
	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
QUIMICA SANGUINEA			
Sodio	148	153	133
Potasio	2.3	2.5	2,1
Calcio	9.4	8.58	9.9
Cloro	120	118	121
Creatinina	0.5	0.7	0.8
Ácido úrico	4	2.17	3.3
BUN	9.65	8.2	8.9
Urea sérica	20.65	18.2	19.2
Glicemia	82	79	90
TGO	26,33	34	32
TGP	22.35	28.5	29
GASOMETRIA			
PH	7.20	7.21	7.24
PCO2	35	38	38
PO2	98	93	92
Lactato	2,4	3	3.1
Anion GAP	10	9	10
Bicarbonato	16	17	15

Fuente: instrumento de recolección de datos.

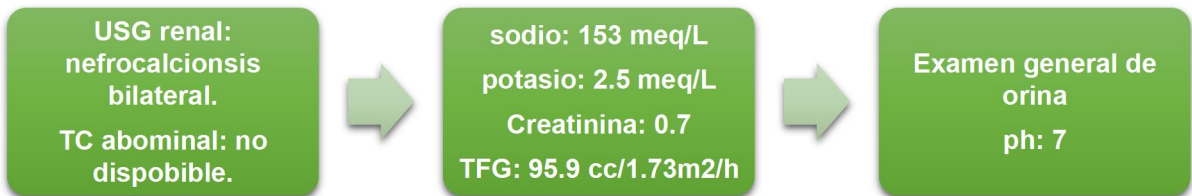
En el gráfico 1 se muestra los signos y síntomas así como los hallazgos de laboratorio mas relevantes para el diagnóstico de acidosis tubular renal distal.

Se muestra que todos los casos presentan síntomas como poliuria, falta de ganancia ponderal, deshidratación y emesis al momento del diagnóstico. Todos presentan acidosis metabólica con hipercloremia con pH de orina elevado, la función renal esta conservada. Solo 1 de los casos se reporta nefrocalcinosis.

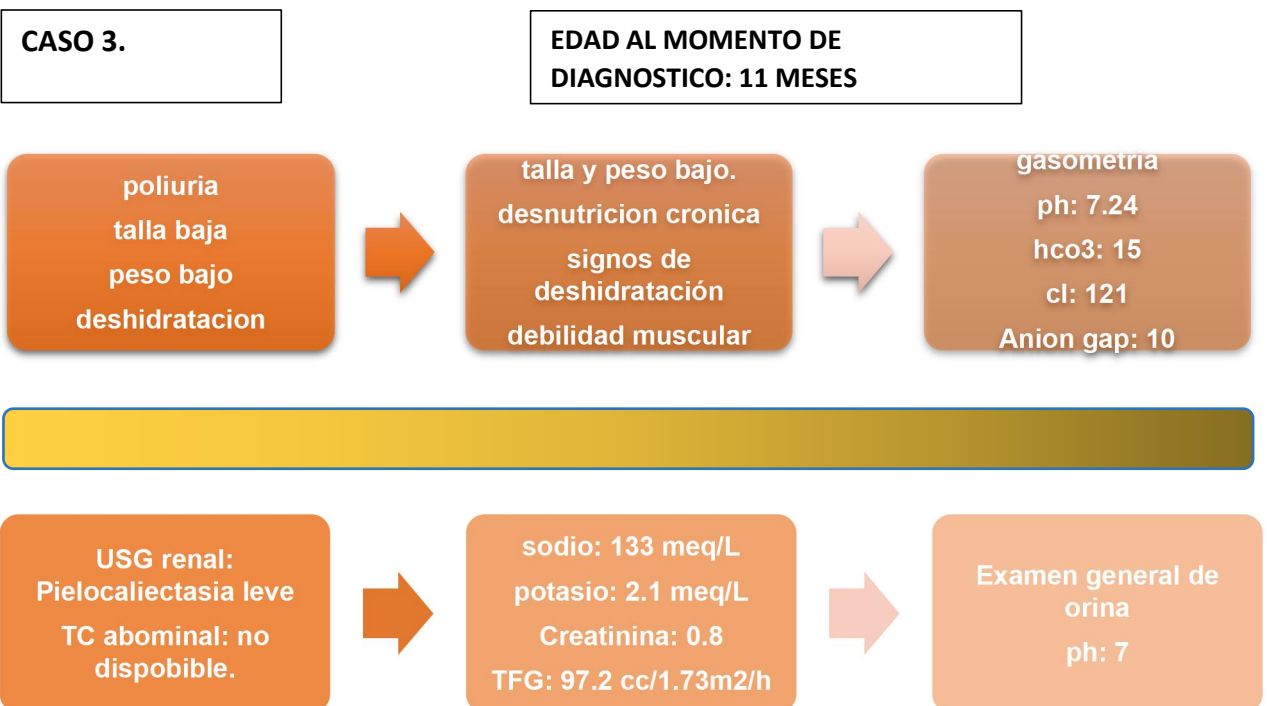
Gráfico 1. Hallazgos clínicos y en exámenes de laboratorio al momento del diagnóstico.



Fuente: instrumento de recolección de datos.



Fuente: instrumento de recolección de datos.

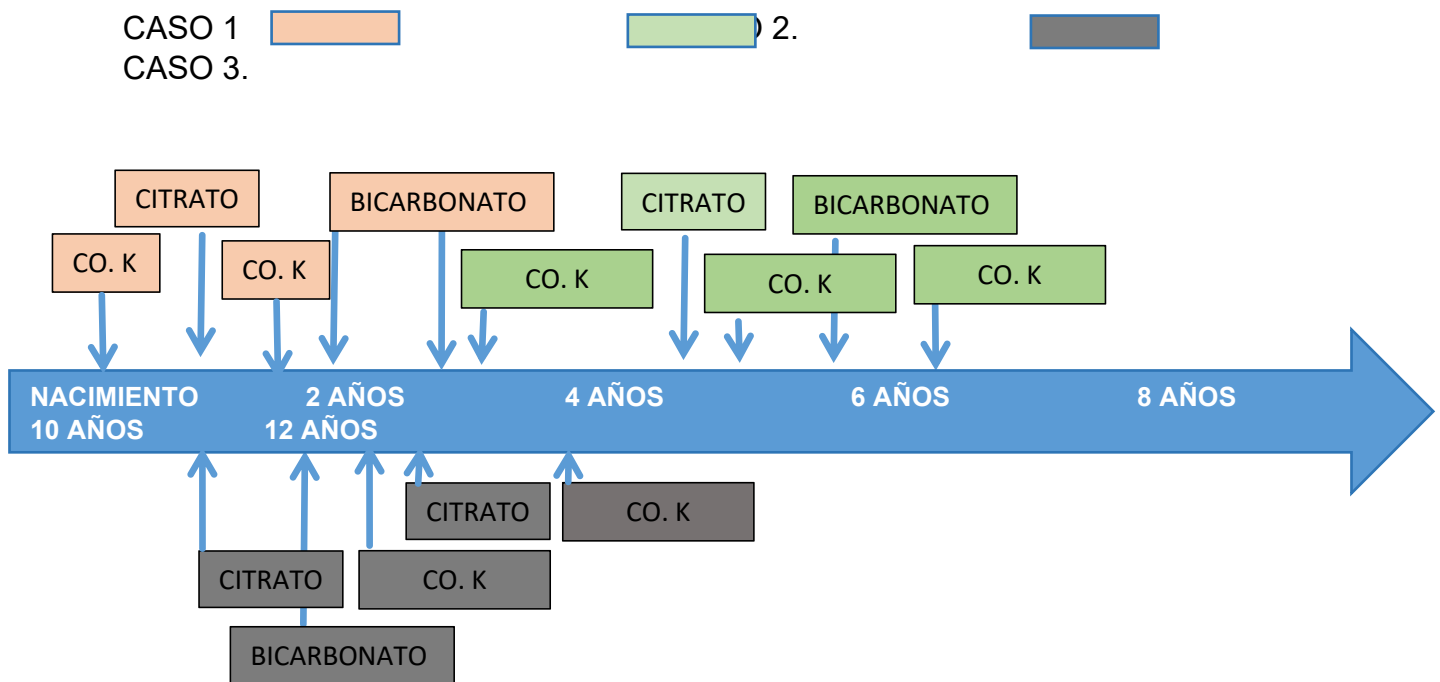


Fuente: instrumento de recolección de datos.



En el gráfico 2 se describe la cronología en el uso de los fármacos, se observa el inicio de la administración de citrato de sodio desde el diagnóstico en los tres casos. El inicio de la administración se produjo hasta los 6 años en el caso 2 y antes del 1 año en los otros 2 casos. Se observa la alternancia con el uso de bicarbonato como alternativa y la necesidad de corrección de potasio (CO. K) que corresponde a los episodios de hospitalización por descompensación de la tubulopatía, que fueron mas frecuentes en el caso 2.

Gráfico 2. Abordaje terapéutico de los pacientes con tubulopatías.



Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 9 se observa las reacciones adversas de los fármacos utilizados para el tratamiento de la acidosis tubular renal en los tres casos desde el inicio de la administración hasta la última consulta registrada, se observa la mayor frecuencia de reacciones de tipo gastrointestinal producida por el bicarbonato de sodio en relación al citrato de potasio y de sodio. No se describieron interacciones farmacológicas con los fármacos de base para el tratamiento de la acidosis tubular renal.

Tabla 9. Reacciones adversas medicamentosas e interacciones farmacológicas.			
RAM.	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
Citrato de potasio	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>
Citrato de sodio	<i>Negado</i>	<i>NA</i>	<i>Negado</i>
Bicarbonato de sodio	<i>Distención Metiorismo Dolor abdominal</i>	<i>Distención Dolor abdominal</i>	<i>NA</i>
Interacciones farmacológicas			
Citrato de potasio	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>
Citrato de sodio	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>
Bicarbonato de sodio	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>	<i>Negado</i>



3. Complicaciones médicas derivadas de la tubulopatía y los eventos adversos médicos que se han producido y se reportaron en el expediente clínico, así como el orden cronológico de los eventos y la estancia hospitalaria.

En la tabla 9 se presentan todas las complicaciones médicas derivadas de la tubulopatía. Las complicaciones agudas que se consideran urgencias y que producen ingresos hospitalarios: la hipokalemia que se produjo en los tres casos y se clasificó como severa, así como la hipercloremia. El caso tres presentó además hipernatremia. En las complicaciones que no se consideran urgencias médicas, los tres casos presentaron talla y peso bajo para la edad, solo el caso 2 desarrollo nefrocalcinosis, el caso 3 presentó raquitismo.

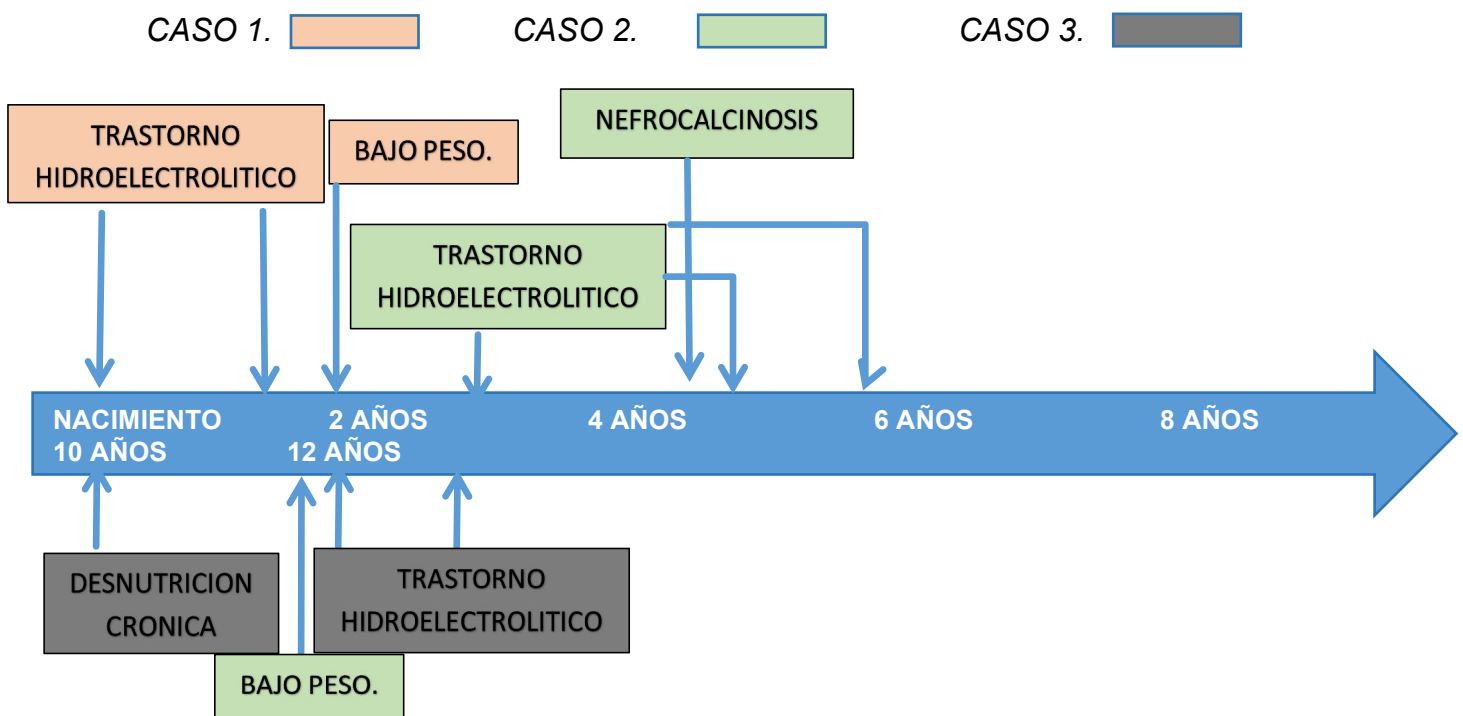
Tabla 9. Complicaciones médicas de los pacientes con tubulopatías.			
Urgencias.	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
➤ Hipokalemia	Severa sintomática	Severa sintomática	Severa sintomática
➤ Hipomagnesia	No	No	No
➤ Hiponatremia	No	No	No
➤ Hipernatremia.	Si	Si	No
➤ Hipercloremia	Moderada.	Moderada.	Moderada
➤ Rabdomiolisis	No	No	No
➤ Fallo renal agudo	No	No	No
No Urgencias.			
➤ Enfermedad renal crónico.	No	No	No
➤ Raquitismo/deformaciones oseas.	No	No	Si
➤ Urolitiasis.	No	No	No
➤ Sordera neurosensorial.	No	No	No
➤ Nefrocalcinosis	No	Si	No
➤ Talla baja.	Si	Si	Si
➤ Bajo peso.	Si	Si	Si

Fuente: instrumento de recolección de datos.



En el gráfico 2 se describe la cronología de las complicaciones médicas producidas por la tubulopatía. En el caso 1 las complicaciones que incluyen urgencia médica se produjeron en los primeros 2 años de vida; en el caso 2 se produjeron en tres ocasiones, incluso después de su diagnóstico y tratamiento. En el caso 2 la nefrocalcinosis se encontró como hallazgo al momento del diagnóstico de la tubulopatía. En los tres casos se produjo talla y peso bajo. La desnutrición se produjo rápidamente en el caso 3, en los primeros 2 años.

Gráfico 2. Cronología de las complicaciones médicas de los pacientes con tubulopatías.

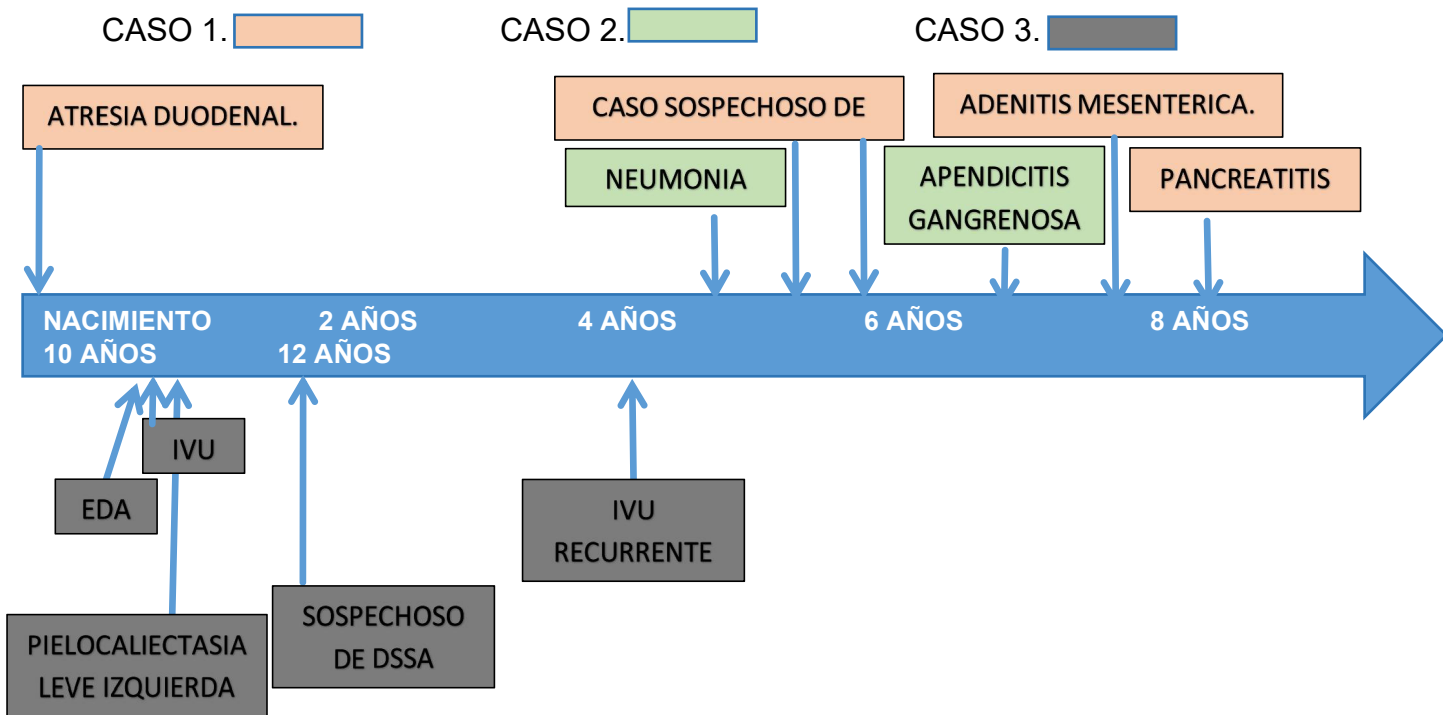


Fuente: instrumento de recolección de datos.



En gráfico 3, se describe en orden cronológico todos los eventos adversos médicos que corresponden a patologías registradas en el expediente clínico, se observa en los casos 1 y 2, el desarrollo de patologías variadas quirúrgicas y no quirúrgicas que resolvieron posterior a la intervención; en el caso 3 se desarrollo pielocaliectasia en los primeros años y posteriormente se observa el cuadro de IVU a repetición.

Gráfico 3. Cronología de los eventos adversos en los pacientes.



Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 10 se observa el número de ingresos hospitalarios previos al diagnóstico y posteriores, la frecuencia de los ingresos en los 3 casos es muy similar produciéndose 3 hospitalizaciones antes y después. El número de consultas atendidas en consulta externa es variable, el caso 3 presentó 13 consultas, el caso 1 tuvo 8 consultas y el 2 presentó 5 de los ingresos que produjeron hospitalización el promedio de estancia fue mayor en el caso 1 con 9 días.

Tabla 10. Ingresos y estancia hospitalaria.			
	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
Numero de ingresos hospitalarios (previos al diagnóstico).	3	3	3
Número de ingresos hospitalarios (posterior al diagnóstico).	2	3	4
Número de consultas por consulta externa.	8	5	13
Estancia hospitalaria (promedio/días)	9	6.3	8.2

Fuente: instrumento de recolección de datos.



En la tabla 11 se describe el número de ingresos hospitalarios, se observa que los 3 casos presentaron como promedio 3 eventos por descompensación metabólicas que originaron ingresos hospitalarios. El caso 1 presentó al nacimiento una malformación congénita que se resolvió quirúrgicamente. El caso 3 presento múltiples consultas por infección de vías urinarias recurrentes.

Tabla 11. Número de ingresos por patologías con criterios de manejo hospitalarios.			
Patologías con criterio de ingreso hospitalario	CASO 1.	CASO 2.	CASO 3.
	<i>Número de ingresos por patologías.</i>		
Atresia duodenal.	0	1	0
Hiponatremia/ Hipocalemia.	2	3	2
Neumonía.	1	1	0
Apendicitis aguda	0	1	0
Pancreatitis aguda.	1	0	0
Atresia duodenal tipo	1	0	0
Dolor abdominal	1	0	0
Infección de vías urinarias	0	0	6

Fuente: instrumento de recolección de datos.



DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.

La presente investigación incluyó un total de 3 casos a reportar, que fueron adecuadamente diagnosticados con una tubulopatía entre los años 2017 a 2023, en el hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello, encontrando que la tubulopatía presente en los 3 casos es acidosis tubular renal distal. Las tubulopatías son muy poco frecuentes entre las causas de morbilidad en pediatría, de todas las tubulopatías la acidosis tubular renal distal es la mas frecuente seguida de la acidosis tubular proximal, las otras condiciones son muy poco frecuentes. 1-4

Los casos reportados fueron de sexo femenino, pertenecientes a áreas urbanas del departamento de León, sin parentesco, de los cuales 1 de ellos recibió educación institucional. Las acidosis tubulares renales distales no son predominantes en el sexo femenino por lo que se considera un hallazgo incidental sin relevancia estadística. El pertenecer a área urbana no se considera relevante ante el hecho de que el nivel educativo en zonas rurales y urbanas es adecuado y la accesibilidad a la atención medica es gratuita por lo que en ambas áreas se puede establecer la sospecha diagnóstica de una tubulopatía.

En los casos reportados ninguno tuvo antecedentes patológicos familiares y solo 1 caso nació con atresia duodenal y dextrocardia. El no tener familiares de primer grado ni de segundo grado con tubulopatías no excluye el hecho de poder nacer con acidosis tubular renal. Según la literatura no hay relación entre atresia duodenal ni dextrocardia con la presencia de acidosis tubular renal, tampoco hay una relación entre estas condiciones y una progresión mas acelerada o de una presentación menos severa de la acidosis tubular renal. (1-4)

Estos hallazgos se consideran no relevantes desde el punto de vista estadísticos especialmente porque la cantidad de casos a analizar fueron 3, sin embargo la atresia duodenal supone un enorme aumento de la mortalidad a corto plazo del



paciente, especialmente de no ser diagnosticada precozmente, sin embargo el seguimiento mas estricto y frecuente de este paciente puede haber motivado el diagnóstico mas temprano de la tubulopatía en el caso 1.

Los tres casos no tienen antecedentes perinatales desfavorables, ni tampoco hay otros familiares de primer grado con tubulopatías diagnosticadas; en los antecedentes obstétricos no hay condiciones desfavorables y la edad materna al momento del nacimiento de los casos, era menor de 41 años y mayor de 16. Se describe en la literatura que la acidosis tubular distal aumenta la frecuencia de presentación en los pacientes cuando hay hermanos biológicos con dicha condición. No se ha descrito ningún antecedente obstetrico que predisponga o proteja de la acidosis tubular renal distal. (8-10)

Los tres casos nacieron con adecuada adaptación cardiopulmonar con un apgar normal y sin requerimiento de reanimación cardiopulmonar, todos con medidas antropométricas adecuadas, solo se identificó un caso que nació con atresia duodenal y dextrocardia. El presentar acidosis tubular renal no predispone a la asfixia al momento de nacimiento ni aumenta la frecuencia de reanimación cardiopulmonar, al igual que no compromete las medidas antropométricas ni el estado nutricional del recién nacido. (1-4, 8-10))

La atresia duodenal y dextrocardia son malformaciones no asociadas a acidosis tubular renal, en particular la atresia duodenal comprometa la vida del paciente sin no es identificada precozmente, en este caso solo se requirió una intervención quirúrgica que fue correctiva y exitosa y que motivo un seguimiento mas estrecho del paciente pero originó una estancia de 15 dias en unidad de cuidados intensivos, en dicha estancia no se identificó ningún dato a favor de tubulopatía. (1-4, 18)

En relación al estado nutricional, los tres casos presentaron al nacimiento medidas antropométricas adecuadas para la edad gestacional, sin embargo al realizarse la medición posteriormente en la ultima consulta registrada con un intervalo



aproximado de 8 años para los casos 1 y 2, y 5 años para el caso 3, todos presentaron medidas por debajo del percentil 20 para peso, talla e IMC y se clasifican como desnutrición crónica. En la literatura se describe que la acidosis tubular renal predispone a raquitismo, deformaciones óseas y a desnutrición de tipo aguda y posteriormente crónica especialmente si no hay inicio de la terapia farmacológica adecuada. (1-4)

Al abordar el desarrollo psicomotor, en las primeras evaluaciones de 0-24 meses, los casos 1 y 2 presentaron un adecuado desarrollo logrando completar todos los hitos del desarrollo, en el caso 3 se identificó un retraso en el inicio de la deambulación y la proyección. La condición de tubulopatía renal distal no compromete el desarrollo neurológico ni el desarrollo ponderal y crecimiento en los primeros meses de vida, por tal motivo no es frecuente el retraso en la madurez neurológica ni cognitiva sin embargo el inicio tardío de la terapia farmacológica predispone a desarrollo de desnutrición crónica, raquitismo y deformaciones óseas.

La sospecha de tubulopatía se establece en los tres casos por descompensación de la acidosis tubular renal y por aparición de los síntomas y signos más frecuentes. En el caso 1 y 3, el diagnóstico se estableció antes del primer año de vida y en el caso 2 hasta los 6 años de vida. Los síntomas y signos comunes a los 3 casos incluyen: poliuria, falta de ganancia ponderal, emesis, talla y peso bajo, desnutrición crónica, signos de deshidratación y debilidad muscular. Los síntomas y signos de los casos son los mismos descritos por la literatura, y son la piedra angular para la sospecha de acidosis tubular. (1-4, 8-10,18)

En la analítica urinaria, se identifica una orina alcalina en los tres casos, con densidades elevadas probablemente secundario a estado de deshidratación por emesis, bajo este contexto se esperaría una orina más ácida, por lo que en los tres casos se refleja la incapacidad del riñón para eliminar exceso de ácidos. Se identifica la aparición de cristales amorfos en el caso 2, este hallazgo se correlaciona con nefrocalcinosis en USG abdominal completo realizado a este



paciente, el caso 3 presentó cristales de fosfatos amorfos sin embargo no desarrollo nefrocalcinosis, al igual que el caso 1, que además no tubo cristaluria. Al analizar la BHC no se identifican resultados distintos a los valores de referencia.

En la analítica sanguínea, se identifica hipokalemia severa e hipercloremia en los tres casos, seguida de hipernatremia en el caso 1 y 2, el resto de exámenes de función renal y hepática están dentro de valores de referencia, incluida la creatinina con una tasa de filtración glomerular adecuada para la edad. En los exámenes imagenológicos se identifico uno de los casos con nefrocalcinosis y otro con datos de pielocaliectasia leve. (1-4)

En la gasometría arterial tomada al ingreso hospitalario a los 3 casos se identifica acidosis metabólica con anión gap normal, 2 de los casos desarrollan hiperlactatamia. La acidosis metabólica con anión gap elevado con hipercloremia e hiperkalemia es el hallazgo mas importante ya que termina de confirmar el estado de acidosis del paciente y la incapacidad para eliminar los ácidos, esto se correlaciona con la alcalinidad de la orina. También se presentó nefrocalcinosis en el caso 2, este hallazgo esta descrito como complicación, ya que resulta de la acumulación de calcio en el parénquima renal. La pielocaliectasia del caso 3, no tiene relación con la presencia de tubulopatía. (8-10,18)

El abordaje terapéutico farmacológico de los casos 1 y 3 se iniciaron precozmente antes del primer año de vida, en ambos casos se utilizó citrato de sodio, el caso 2 se diagnosticó tardíamente a los 6 años, y aunque inició uso de citrato de sodio ya estaba presente la nefrocalcinosis como complicación. Los tres casos cambiaron por conveniencia (ante la falta del fármaco) uso de citrato de sodio por bicarbonato de sodio como alternativa y mantuvieron su uso posterior a lo cual se presentaron mas reacciones adversas pero no se reporta un aumento en las urgencias metabólicas.

El uso de correcciones agudas de potasio se presentó con mas frecuencia en el caso 2, esto para contrarrestar la hipokalemia severa presente en el paciente, este



caso se caracterizó por un inicio tardío de la terapia con citrato y por la presencia de nefrocalcionosis al momento del diagnóstico, por lo que el inicio precoz de la terapia disminuye el riesgo de urgencias médicas y complicaciones crónicas. (1-4,8-10)

El diagnóstico precoz de los casos 1 y 3 permitieron el inicio de citrato de sodio antes del primer año de vida, las complicaciones agudas de la acidosis tubular renal fueron menos frecuentes. En relación a las reacciones adversas, el citrato de sodio no presentó ninguna reacción adversa sin embargo el bicarbonato de sodio desencadenó cuadros gastrointestinales como: dolor abdominal, distensión, meteorismo en los casos en los que se utilizó. No se identificaron interacciones farmacológicas durante el uso de citrato de sodio o bicarbonato de sodio, incluso cuando se hospitalizó a los pacientes y se indicó correcciones agudas de potasio. (1-4)

Todos los casos presentaron descompensaciones metabólicas, caracterizadas por hipercloremia e hipokalemia severa con requerimiento de hospitalización y corrección aguda de potasio y manejo en unidad de cuidados intensivos, la hipernatremia se presentó solo en el caso 1 y 2.

Las complicaciones se produjeron antes del diagnóstico cuando los casos no tenían tratamiento de base con citrato, sin embargo también se produjeron posterior al inicio de la terapia. Se consideran como causa el no apego a tratamiento, el cambio de primera línea de tratamiento a segunda línea y la dificultad de cumplimiento de bicarbonato de sodio por la frecuencia de RAM de tipo gastrointestinal. Las descompensaciones previas al diagnóstico fueron esperables.

Las talla y peso bajo fue una manifestación de todos los casos, se presentó antes del inicio de la terapia con citrato de sodio, y continuó mucho después del inicio de tratamiento independientemente del cumplimiento de la posología. El mayor compromiso se produjo en el peso por lo que todos los casos tuvieron un peso por

Comportamiento clínico de las tubulopatías en niños menores de 14 años atendidos en el servicio de pediatría del HEODRA, 2017-2023.



debajo del percentil 10; la talla en cambio se conservo 1 de los casos con un percentil superior a 10, no se reportan deformidades oseas. Con la implementación de citrato de sodio se debe recuperar el potencial de crecimiento y desarrollo del paciente, especialmente cuando se inicia precozmente. (1-4,18)

En relación a los ingresos hospitalarios, se presentaron 3 ingresos previos al diagnostico de los cuales solo 1 se corresponde a episodios de descompensación de la tubulopatía en ausencia de tratamiento. Posterior al inicio de la terapia las hospitalizaciones por tubulopatía por unidad de tiempo fueron pocas, siendo mas frecuentes las hospitalizaciones por otras causas. La estancia media de estos pacientes corresponde de 6 a 9 dias, de los cuales el manejo es en unidad de cuidados intensivos.



CONCLUSIONES.

1. Los casos reportados pertenecían al sexo femenino, procedentes del área urbana de distintos municipios, uno de los casos esta en educación institucional.
2. Los tres casos reportados presentan acidosis tubular renal, y los signos y síntomas mas importantes son: poliuria, falta de ganancia ponderal, deshidratación, emesis, debilidad muscular. Estos pacientes no manifestaron síntomas al nacimiento, por eso para el diagnóstico oportuno se requiere exámenes de laboratorio que incluya: examen general de orina, Gasometría, función renal, función hepática y electrolitos séricos. Ya que se debe evidenciar acidosis metabólica con incapacidad para excretar ácidos por la orina.
3. El desarrollo de complicaciones que no implican urgencia medica están estrechamente relacionado con el inicio y mantenimiento de la terapia farmacológica, y este con el diagnóstico precoz y oportuno. Las urgencias médicas requieren manejo en unidad de cuidados intermedios o intensivos por el alto riesgo de mortalidad.
4. El tratamiento con citrato de sodio es la primera linea recomendada para tratar pacientes con acidosis tubular renal distal, especialmente por la efectividad del tratamiento y por la baja frecuencia de reacciones adversas. El bicarbonato de sodio en cambio se asocia a muchas RAM, y a desapego a tratamiento.
5. La estancia media de los pacientes por descompensaciones que requieren ingreso hospitalario se estima en 6 a 9 días. El seguimiento por consulta externa debe ser estricto y se debe vigilar la aparición de complicaciones descritas por la literatura y el apego a tratamiento por parte del paciente.



RECOMENDACIONES.

AL HEODRA- Nefrología pediátrica.

1. Asegurar el diagnóstico precoz de las tubulopatía, sospechando especialmente en los paciente con poca ganancia ponderal y la aparición súbita de alteraciones hidroelectolíticas.
2. Continuar con la consejería de los familiares de los pacientes con tubulopatías para asegurar apego a posología y así evitar urgencias medicas con requerimiento de hospitalización y complicaciones crónicas.
3. Identificar precozmente la aparición de complicaciones de los pacientes con Tubulopatías tanto durante la hospitalizaciones como en consulta externa para mejorar la calidad de vida del paciente.

A atención primaria y pediatría general.

1. Referir tempranamente los pacientes con sospecha de acidosis tubular renal para completar estudios y así confirmar el diagnóstico en el 2do o tercer nivel atención de salud.
2. Promover los hábitos adecuados y complementar las recomendaciones de cumplimiento de la posología de los casos ya diagnosticados en atención secundaria.



BIBLIOGRAFIA.

1. Blázquez C, Gil-Peña H, Ordóñez F, Rodríguez F. Evolución de tubulopatías renales primarias diagnosticadas en edad pediátrica. *Revista de la Sociedad Española de Nefrología.* (2021);4 1(2):182–190. URL: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.07.015>.
2. Meñica M, Yanes L. Protocolo diagnóstico terapéutico pediátrico. Sección de Nefrología Pediátrica. Tubulopatías. Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia.2014;1:135-53. URL: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_tubulopatias.pdf
3. Robert M. Kliegman, MD, et al. Trastornos tubulares. En: Nelson Tratado de pediatría. Madrid: Elsevier; 2008. P. 2196-2202.
4. Yanes M, Garcia P, Garcia V. Tubulopatías. Nefropatías congénitas y hereditarias. Portal de formación, Poliquistosis renal autosómica dominante. Fecha actualización: 16/01/2020 00:00:00. URL: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-tubulopatias-253>.
5. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. Inova Children's Hospital. *Pediatr Clin N Am* 66 (2019) 121–134. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.010>
6. Bökenkamp A, Ludwig M. **Disorders of the Renal Proximal Tubule.** *Nephron Physiol* 2011;118: p1–p6 DOI: [10.1159/000320880](https://doi.org/10.1159/000320880).
7. Kandai Nozu, et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. Review Article: 122nd Japan Pediatric Society Scientific Research Award Winner. (revisión 20/10/21). DOI:10.1111/ped.14089
8. William G, Van't Hoff. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child* 2000 83: 189-191. (revisión 20/10/21) doi: 10.1136/adc.83.3.189.



9. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology; Sixth Edition; Elsevier Inc; 2019; 1-14. (revisión 24/03/22) <https://www.uk.elsevierhealth.com/comprehensive-clinical-nephrology-9780323479097.html#description>.
10. Minero J. Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. *Pediatr Nephrol*. 2011; 26:1413–1417. (revisión 24/03/22) doi: 10.1007/s00467-011-1785-1.
11. Arora V, Kanav A, Chander I. Genetic Testing in Pediatric Kidney Disease. *The Indian Journal of Pediatrics*. (Revisado 23/03/22) DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03198-y>
12. Ranawaka R, et al. Dent Disease. GeneReviews. Seattle. University of Washington. Updated 2017 DEC. (revisado 13/02/22) URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22876375/> DOI: 10.1186/s13104-017-2881-5.
13. Santer R, Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 133–141, 2010. (Revisado 01/01/22) doi: 10.2215/CJN.04010609
14. Sahota A, et al. Cystinuria: Genetic aspects, mouse models, and a new approach to therapy. Published in final edited form as: *Urolithiasis*. 2019 February; 47(1): 57–66. doi:10.1007/s00240-018-1101-7.
15. Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatr Nephrol* (2012) 27:1477–1487. Accepted: 9 December 2011 / Published online: 14 February 2012. DOI 10.1007/s00467-012-2103-2
16. Peris A, et al. Hipouricemia renal hereditaria tipo 1 y 2 en tres niños españoles. Revisión de casos pediátricos. *Sociedad Española de Nefrología*. Elsevier. *nefrologia* 2019;3 9(4):355–361 (revisión 02/01/2022) DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.08.010>.
17. Liuqing Xu, et al. Recent advances on uric acid transporters. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 59), Received: May 30, 2017, pp: 100852-100862. (revisión 03/02/22) URL: www.impactjournals.com/oncotarget.
18. Kurtz I. Renal Tubular Acidosis: H⁺/Base and Ammonia Transport Abnormalities and Clinical Syndromes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018



- July; 25(4): 334–350 (Revisión 01/03/22). DOI: 10.1053/j.ackd.2018.05.005.
19. Sumorok N, Goldfarb S. Update on cystinuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013 July; 22(4): 427–431. (Revisión 20/02/22) DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283621c5d.
20. S. Kowalczyk N, L. Zisman A. Cistinuria: revision de una enfermedad frustrante y que dura toda la vida. *Yale J. Biol Med.* 2021 diciembre; 94 (4): 681-686. (Revision 01/01/22). DOI: <https://orcid.org/0000-0003-4490-8873>.
21. Anglani F, et al. Dent disease: A window into calcium and phosphate transport. *J Cell Mol Med.* 2019;23: 7132–7142. Accepted: 24 July 2019. (Revisión 02/10/21). DOI: 10.1111/jcmm.14590.
22. Tetti M, et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 812; (Revisión 23/02/22) DOI:10.3390/ijms19030812
23. Berkel Y, et al. Proteinuria in Dent disease: a review of the literatura. *Pediatr Nephrol* (2017) 32:1851–1859. (revisión 23/02/22). DOI 10.1007/s00467-016-3499-x.
24. Karacan Küçükali G, et al. Clinical Management in Systemic Type Pseudohypoaldosteronism. Due to SCNN1B Variant and Literature Review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13(4):446-451. (Revisión 20/02/22). DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0107.
25. Duicu C, et al. Nephrogenic diabetes insipidus in children (Review). *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 22: 746, 2021. (revisión 21/01/22). DOI: 10.3892/etm.2021.10178.
26. Christ-Crain M, Gaisl O. Diabetes insipidus. *Presse Med* 50 (2021) 104093. (Revisión 10/12/21) <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104093>.
27. Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: New Concepts for Diagnosis. *Neuroendocrinology* 2020;110: 859–867. (Revisión 26/02/22) DOI: 10.1159/000505548.
28. Adachi M, Tajima T, Muroya K. Dietary potassium restriction attenuates urinary sodium wasting in the generalized form of pseudohypoaldosteronism type 1. *CEN Case Reports* (2020) 9:133–137. (Revisión 26/02/22) <https://doi.org/10.1007/s13730-019-00441-0>.



29. Mutter C, et al. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. *Cureus* 13(2): e13523. (Revisión 20/02/22) DOI: 10.7759/cureus.13523.
30. Mabillard H, Sayer H. The Molecular Genetics of Gordon Syndrome. *Genes* 2019, 10, 986; (Revisión 20/02/22) doi:10.3390/genes10120986.
31. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus* 13(1): e12420. (Revisión 20/02/22) DOI: 10.7759/cureus.12420



ANEXOS

**Comportamiento clínico de las tubulopatías en niños menores de 14 años atendidos
en el servicio de pediatría del HEODRA, 2017-2023.**



ANEXO 1.

Dra. Judith Lejarza
Otorrinolaringóloga
Directora hospitalaria.
HEODRA

león, 02 de Febrero de 2024

Sus manos.

Esperando su progreso y bienestar.

Le solicitamos su autorización para la realización de nuestro trabajo investigativo, cuyo tema es: características clínico epidemiológicas de los pacientes con tubulopatías en menores de 5 años. Nuestro trabajo correspondiente al primer año de residencia del departamento de pediatría, para la obtención de los datos de nuestra población de estudio le solicitamos permiso para la utilización de los expedientes clínicos que se encuentran disponibles en el área de admisión hospitalaria.

Sin más a que referirme y esperando su prosperidad y salud.

Att:

Dr. Edgar de la Asunción Matamoros López
Médico y cirujano
Médico residente de pediatría



ANEXO 2.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

no. _____

Datos personales.

Iniciales del nombre: _____

Fecha: _____

edad: _____ años/ meses

sexo: H / M

procedencia: _____ departamento

municipio

TUBULOPATÍA IDENTIFICADA: _____

Numero de ingresos hospitalarios (previos al diagnóstico): _____

Numero de ingresos hospitalarios (posterior al diagnóstico): _____

Numero de consultas por consulta externa: _____

Estancia hospitalaria (promedio): _____

Anamnesis:

Síntomas:

Antecedentes patológicos personales:

Antecedentes personales no patológicos:

Antecedentes familiares patológicos:



Antecedentes obstetricos maternos y neonatales:

Antropometría.

peso: __ kg talla: __cm IMC: __ kg/m² perímetro cefálico: __ cm

Datos del examen físico:

PA: __ mmHg FC: __ lpm FR: __ rpm T: __ C

Signos clínicos:

Co-morbilidades mas frecuentes antes y después del diagnóstico:

Resultados de exámenes de laboratorio.

EXAMEN LABORATORIO	DE	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:
Biometria completa.	hemática					

Comportamiento clínico de las tubulopatías en niños menores de 14 años atendidos en el servicio de pediatría del HEODRA, 2017-2023.



Examen general de orina					
Exámenes séricos: creatinina ácido úrico BUN urea					
Electrolitos sericos o gasometricos: Na (S) K (S) Cl (S) Calcio (S) Fosforo (S) Magnesio (S) gasometría.					
Electrolitos urinarios: Na (U) K (U) CL (U)					
Química urinaria: creatinina ácido úrico BUN urea					
TFG:					
FENA					



Resultado de exámenes imagenológicos y otros exámenes especiales:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

Complicaciones identificadas durante la estancia hospitalaria directamente relacionadas con la enfermedad:

1. _____

