

Un modelo de estudio de la función tubular renal que no depende de la colección de orina de 24 horas

A model of study of renal tubular function that does not depend on the 24-hour urine collection

José Reynaldo Salabarría González¹ <https://orcid.org/0000-0001-7451-1944>

Sergio Santana Porbén^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6557-9875>

María del Rosario Liriano Ricabal¹ <https://orcid.org/0000-0003-0443-9478>.

¹Hospital Pediátrico Universitario “Juan Manuel Márquez”, Laboratorio de Estudios de la Función Renal, Servicio de Laboratorio Clínico. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: ssergito@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El ensayo de muestras matutinas de orina pudiera mejorar el estudio de la función tubular en niños y adolescentes.

Objetivo: Describir las tubulopatías diagnosticadas en niños y adolescentes después del ensayo de muestras matutinas de orina.

Métodos: Se completó un estudio retrospectivo y analítico en el Laboratorio de Estudio de la Función Renal, Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”, con 70 informes de la función tubular hechos en muestras matutinas de orina de 56 probandos (varones: 50,0 %; edad promedio: $4,3 \pm 5,5$ años; edades < 12 meses: 41,1 %) atendidos entre 2015–2019 (ambos inclusive) que contenían los valores del filtrado glomerular, la excreción urinaria absoluta y fraccional de las sustancias de interés, la brecha aniónica, la presión parcial de los gases, y la acidez titulable, el pH, la densidad y la osmolaridad de los fluidos pertinentes. Los resultados obtenidos se integraron dentro de las construcciones de caso de varias tubulopatías.

Resultados: La función tubular estaba conservada en el 41,1 % de los probandos. La inmadurez tubular explicó los hallazgos en otros dos niños. La hipercalciuria idiopática

(16,0 %), la diabetes insípida de causa nefrogénica (8,9 %) y la insuficiencia renal aguda (5,3 %) fueron los hallazgos

más frecuentes. En 14 de los probandos se diagnosticaron 10 tubulopatías que recorrieron el raquitismo carencial, la hipofosfatasa, la enfermedad de Leigh, el síndrome de Bartter, la enfermedad de Dent y la acidosis tubular I, II y IV.

Conclusiones: El estudio tubular en muestras matutinas de orina permite el diagnóstico de importantes tubulopatías en las edades pediátricas.

Palabras clave: tubulopatías; excreción urinaria; excreción fraccionada; filtrado glomerular.

ABSTRACT

Introduction: The morning urine sample assay may improve the study of tubular function in children and adolescents.

Objective: Describe the tubulopathies diagnosed in children and adolescents after the trial of morning urine samples.

Methods: A retrospective and analytical study was completed at the Renal Function's Study Laboratory, in the Clinical Laboratory Service at "Juan Manuel Marquez" Teaching Pediatric Hospital, with 70 reports of tubular function made in morning urine samples of 56 testees (males: 50.0%; average age: 4.3 ± to 5.5 years; ages < 12 months: 41.1%) attended from 2015 to 2019 (both inclusive) containing glomerular filtration values, absolute and fractional urinary excretion of substances of interest, anionic gap, partial gas pressure, and titrable acidity, pH, density and osmolarity of relevant fluids. The results obtained were integrated into the case constructions of various tubulopathies.

Results: Tubular function was preserved in 41.1% of the testees. Tubular immaturity explained the findings in two other children. Idiopathic hypercalciuria (16.0 %), nephrogenic diabetes insipidus (8.9%) and acute renal failure (5.3 %) were the most frequent findings. In 14 of the testees, 10 tubulopathies were diagnosed were through deficiency rickets, hypophosphatasia, Leigh's disease, Bartter syndrome, Dent disease and tubular acidosis I, II and IV..

Conclusions: The tubular study with morning urine samples allows the diagnosis of important tubulopathies in the pediatric ages.

Keywords: tubulopathies; urinary excretion; fractional excretion; glomerular filtration.

Recibido: 10/02/2020

Aceptado: 19/11/2020

Introducción

La función tubular reúne varias actividades imprescindibles para el organismo, entre ellas, la homeostasis del agua, los electrolitos y el equilibrio ácido-básico.^(1,2) El sistema tubular renal complementa las funciones del aparato glomerular y asegura la constancia del medio interno mediante la producción de una orina con propiedades físicas y químicas adecuadas.⁽³⁾ Por consiguiente, el examen de la función tubular es indispensable ante cualquier sospecha de trastornos hidroelectrolíticos y ácido-básicos, daño renal agudo, expulsión de cálculos, e infecciones recurrentes, entre otras entidades.^(4,5,6) Sin embargo, y antes de considerar como anómalas las cantidades que se pierden en la orina de una sustancia, es necesario conocer la situación de su balance corporal. Una eliminación aumentada de la sustancia en cuestión puede corresponder a una respuesta renal ante una sobrecarga o a una diuresis de solutos o a la acción de un fármaco o, por el contrario, ser secundaria a alteraciones intrínsecas del propio sistema tubular.

El estudio del aparato renal ha descansado históricamente sobre la colección de 24 horas de orina.⁽⁷⁾ Las insuficiencias de los métodos de estudio de la función renal basados en la colección de 24 horas han sido documentadas extensamente.^(8,9) Como alternativa, los autores de la presente comunicación han elaborado modelos estadístico-matemáticos para el estudio de la excreción urinaria de sustancias de interés diagnóstico que se basan en el examen de una muestra matutina de orina.⁽¹⁰⁾ Estos modelos se han extendido al estudio de sustancias de interés clínico como las proteínas, los minerales, y los cuerpos azoados.^(11,12,13,14) Es posible lograr una exactitud analítica y una concordancia diagnóstica mayor que 80,0 % con el uso de estos modelos: suficiente para un estudio integral de la función renal.

Los métodos de estudio de la función renal mediante el ensayo de muestras matutinas de orina así establecidos y validados se emplearon entonces para estimar la frecuencia de ocurrencia de diferentes síndromes tubulares entre los niños y adolescentes, de ahí que el objetivo del estudio es describir las tubulopatías diagnosticadas en niños y adolescentes después del ensayo de muestras matutinas de orina

Métodos

Locación del estudio

Laboratorio de Estudios de la Función Renal (LEFR), Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. La Habana, Cuba.

Diseño del estudio

Retrospectivo, analítico. De los registros del LEFR se obtuvieron los datos sociodemográficos (sexo y edad), clínicos (diagnóstico presuntivo), antropométricos (talla en centímetro y peso corporal en kilogramo) y bioquímicos (analitos de interés diagnóstico presente en sangre y orina) de niños y adolescentes atendidos consecutivamente en LEFR en respuesta a pedidos de estudio de la función tubular de los equipos básicos de trabajo del Hospital Pediátrico Docente. El perfil bioquímico completado en cada niño/ adolescente comprendió las determinaciones hechas tanto en muestras de sangre venosa obtenidas después de una noche de ayuno, como en muestras matutinas de orina. Los registros del LEFR almacenan los datos de niños y adolescentes atendidos entre los años 2008-2019.⁽¹⁵⁾

En consecuencia, se incluyeron en la serie de estudio los niños y adolescentes en los que se completó un estudio de la función tubular, y en los que se recuperaron los datos requeridos para el diagnóstico del estado del aparato tubular. Por complementariedad, se excluyeron los niños y adolescentes en los que no se recuperaron los datos requeridos para el estudio de una presunta tubulopatía. También se excluyeron de la presente serie de estudio los niños y adolescentes que fueron atendidos en el LEFR por diagnósticos diferentes de las tubulopatías.

Las ecuaciones empleadas en los cálculos están incluidas dentro de la aplicación NEFROCALC construida sobre ACCESS para OFFICE de WINDOWS (Redmon, Virginia, EE. UU.).⁽¹⁵⁾ El filtrado glomerular se estimó indistintamente de las ecuaciones de *Schwartz*,⁽¹⁶⁾ *Hoste*⁽¹⁷⁾ y otros, basadas en la creatinina sérica, o de las de *Zapitelli*,⁽¹⁸⁾ *Pottel*⁽¹⁹⁾ y otros, para la cistatina.^A

El aclaramiento osmolar (ml. minuto^{-1}) y el aclaramiento de agua libre se estimaron según lo descrito previamente.⁽²⁰⁾ Para los minerales se calcularon los correspondientes índices de excreción.⁽¹⁰⁾ Los índices de excreción se convirtieron, a su vez, en estimados de la excreción diaria del mineral.⁽¹⁰⁾ En el caso de los electrolitos, se calculó la excreción fraccionada (EF) corregida para el índice de creatinina. Donde fuera meritorio para el ejercicio diagnóstico se calculó, además, la reabsorción tubular como la diferencia entre la

EF de la sustancia y una excreción de 100 %. El gradiente transtubular de potasio (GTTK) se calculó siempre y cuando la osmolaridad $_{orina} > 300 \text{ mOsmol.L}^{-1}$.

La extensión “Análisis de datos” de la aplicación EXCEL para OFFICE de WINDOWS (Redmon, Virginia, EE. UU.) se empleó en el procesamiento de los datos y el análisis estadístico-matemático de los resultados. Los valores obtenidos de los diferentes indicadores empleados como descriptores de la función tubular se redujeron hasta estadígrafos de locación (media), dispersión (desviación estándar), y agregación (frecuencias absolutas o relativas, porcentajes) según fuera el tipo de la variable. Los valores estimados para cada indicador se contrastaron univariadamente con los correspondientes intervalos de referencia. Asimismo, los valores estimados de los indicadores de la función tubular se integraron dentro de las respectivas construcciones de caso de las tubulopatías de interés mediante sistemas de expertos que combinan criterios clínicos y bioquímicos.

Construcción de caso de los síndromes tubulares

Los indicadores colectados en los niños y adolescentes examinados en el LEFR se emplearon en la construcción de caso de los diferentes síndromes tubulares. La tabla 1 muestra las reglas seguidas en la construcción de los casos.

Consideraciones éticas

La naturaleza de las acciones y servicios diagnósticos del LEFR implica el consentimiento de los padres/guardianes/custodios de los niños y adolescentes en la conducción de los procedimientos requeridos para el diagnóstico de la condición de salud del probando. El consentimiento se extiende hacia las garantías de confidencialidad, discreción y aseguramiento del anonimato en el tratamiento de los datos de todo tipo obtenido de los probandos.

El estudio completado y reseñado en esta publicación se corresponde con los objetivos de desarrollo e innovación del LEFR. Tales objetivos son del dominio público de la institución de pertenencia de los autores. Las propuestas de investigación e innovación del LEFR ha sido expuestas ante el Comité hospitalario de Investigaciones, y los resultados presentados en las correspondientes jornadas de temas terminados.

Tabla 1 - Reglas seguidas en la construcción de caso de los distintos síndromes tubulares

Diagnóstico	Sangre	Orina
Acidosis tubular proximal tipo II	pH ↓; HCO_3^- ↓ $8 \leq \text{AG}_{\text{sangre}} \leq 16$ $[\text{Cl}^-] \uparrow$; $[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \leftrightarrow 0$; $[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \downarrow$	pH < 5,5; $[\text{HCO}_3^-] \uparrow$; EF $\text{HCO}_3^- \uparrow$; $[\text{K}^+] \uparrow$; $\text{AG}_{\text{orina}} < -20,0$, $\Rightarrow [\text{Cl}^-] \uparrow$; \Rightarrow $[\text{Cl}^-] \gg [\text{Na}^+] + [\text{K}^+]$
Acidosis tubular distal tipo I	pH ↓; $[\text{HCO}_3^-] \downarrow$ $[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \downarrow$; $[\text{Cl}^-]_{\text{sangre}} \uparrow$	pH > 6; $[\text{HCO}_3^-] \uparrow$; $[\text{Na}^+] \uparrow$; $[\text{K}^+] \uparrow$; V/FG ↑; \Rightarrow Poliuria presente; $\text{AG}_{\text{orina}} > 0$
Acidosis tubular distal tipo IV	pH ↓ o pH ↔; $[\text{HCO}_3^-] \downarrow$; $[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \uparrow$; $[\text{Cl}^-] \uparrow$	pH < 5,5; $[\text{K}^+]_{\text{orina}} \uparrow$; $\text{AG}_{\text{orina}} > 0$
Síndrome de Fanconi	pH ↓; $[\text{Cl}^-]_{\text{sangre}} \uparrow$; $[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \downarrow$ $[\text{Na}^+]_{\text{sangre}} \downarrow$ ó $[\text{Na}^+]_{\text{sangre}} \leftrightarrow$ $[\text{HPO}_4^-]_{\text{sueros}} \downarrow$; $[\text{Ca}^{+2}]_{\text{sueros}} \leftrightarrow$	$[\text{Glucosa}]_{\text{orina}}$ y AA ⁺ : presentes; Cistatina C: presente β -2-microglobulina: presente α -1-microglobulin: presente pH > 6,0; $[\text{HPO}_4^-]_{\text{orina}} \uparrow$
Glucosuria renal en ausencia de DM	$[\text{Glucosa}]_{\text{sangre}} < 6,5 \text{ mmol.L}^{-1}$	$[\text{Glucosa}]_{\text{orina}}$: presente
Diabetes insípida de causa nefrogénica	Osmolaridad ↑	Diuresis ↑; $\text{C}_2\text{H}_2\text{O} \uparrow$ Osmolaridad ↓; Crea(O/P) ↓ EF $\text{Na}^+ \leftrightarrow$; EF $\text{K}^+ \leftrightarrow$; EF $\text{Cl}^- \leftrightarrow$ Ausencia de respuesta a la administración de vasopresina
IRA con compromiso de la función tubular	Crea ↑; FG ↓ Osmolaridad ↓ $[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \uparrow$; $[\text{Na}^+]_{\text{sangre}} \downarrow$	Osmolaridad ↓; Crea(O/P) ↓ EF $\text{Na}^+ \uparrow$; EF $\text{K}^+ \downarrow$; EF $\text{Cl}^- \uparrow$ Cistatina C: presente β -2-microglobulina: presente α -1-microglobulina: presente
Trastornos de la excreción de los minerales		
- Hipercalciuria idiopática	$[\text{Calcio}]_{\text{sangre}} \leftrightarrow$	$[\text{Calcio}]_{\text{orina}} \uparrow$
- Raquitismo hipofosfémico	$[\text{Calcio}]_{\text{sangre}} \downarrow$; $[\text{Fosfatos}]_{\text{sangre}} \downarrow$ Fosfatasa alcalina ↑	$[\text{Calcio}]_{\text{orina}} \uparrow$; $[\text{Fosfatos}]_{\text{orina}} \uparrow$ RTP ↓
- Hipomagnesemia familiar	$[\text{Magnesio}]_{\text{sangre}} \downarrow$	$[\text{Magnesio}]_{\text{orina}} \uparrow$
- Hiperuricosuria	$[\text{Uratos}]_{\text{sangre}} \leftrightarrow$	$[\text{Uratos}]_{\text{orina}} \uparrow$
Trastornos de la excreción de los electrolitos		
- Hipoaldosteronismo	$[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \uparrow$; osmolaridad ↔	$[\text{Na}^+]_{\text{orina}} \uparrow$; $[\text{K}^+]_{\text{orina}} \leftrightarrow$; GTTK ↓ Osmolaridad ↔
- Síndrome de Bartter	$[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \downarrow$ $[\text{Cl}^-]_{\text{sangre}} \downarrow$ Alcalosis metabólica	$[\text{K}^+]_{\text{orina}} \uparrow$; $[\text{Cl}^-]_{\text{orina}} \uparrow$; osmolaridad ↓ Diuresis ↑ $[\text{Ca}^{+2}]_{\text{orina}} \uparrow \Rightarrow$ nefrocalcinosis
- Síndrome de Gitelman	$[\text{K}^+]_{\text{sangre}} \downarrow$; $[\text{Mg}^{+2}]_{\text{sangre}} \downarrow$; Alc. metabólica**	$[\text{K}^+]_{\text{orina}} \uparrow$; $[\text{Mg}^{+2}]_{\text{orina}} \uparrow$; $[\text{Ca}^{+2}]_{\text{orina}} \downarrow$
Respuesta tubular a cambios en el status hídrico	Osmolaridad ↓	En condiciones basales: Diuresis ↑; osmolaridad ↓ Después de restricción hídrica: Diuresis ↓; osmolaridad ↑
Respuesta tubular a cambios en el medio interno	$[\text{Uratos}]_{\text{sangre}} \uparrow$ $[\text{Fosfatos}]_{\text{sangre}} \uparrow$	$[\text{Uratos}]_{\text{orina}} \uparrow$ $[\text{HPO}_4^-]_{\text{orina}} \uparrow$; RTP ↔

Fuente: Construcción propia con elementos de diagnóstico obtenidos de la literatura internacional.

Resultados

La tabla 2 muestra las características demográficas, clínicas y antropométricas de los pacientes atendidos en el LEFR entre 2014–2019 por distintas causas de presunto daño tubular. Se recuperaron los registros analíticos de 56 pacientes, los que representaron 0,5 % de los casos atendidos durante la misma ventana temporal. La serie de estudio se distribuyó uniformemente según el sexo. La edad promedio fue de $4,3 \pm 5,5$ años. Predominaron los

niños con menos de 12 meses de vida extrauterina. Los niños con edades entre 1–5 años constituyeron el segundo grupo de edad más representado en la serie de estudio.

Tabla 2 - Características demográficas y clínicas de los pacientes atendidos por distintas causas de presunto daño tubular. Se presentan el número y [entre corchetes] el porcentaje de niños incluidos en cada estrato de la característica correspondiente. En instancias selectas se colocan la media \pm desviación estándar de la característica

Características	Hallazgos
Sexo	Masculino: 28 [50,0]
	Femenino: 28 [50,0]
Edad, años, media \pm desviación estándar	4,3 \pm 5,5
Edad, años	< 12 meses: 23 [41,1]
	1 – 5: 14 [25,0]
	6 – 12 : 11 [19,6]
	13 – 19: 8 [14,3]
Talla, cm	93,9 \pm 39,7 [46,0 – 176,0]
Peso corporal, kg	18,8 \pm 19,0 [2,3 – 82,0]
IMC, kg.m ⁻²	16,8 \pm 3,9 [9,3 – 28,3]
SC, m ²	0,7 \pm 0,5 [0,2 – 2,0]
Estado nutricional	No desnutrición: 35 [62,5]
	Desnutrición: 15 [26,8]
	Peso excesivo para la talla: 6 [10,7]
Motivo de estudio	Acidosis tubular: 1 [1,8]
	Alcalosis metabólica: 1 [1,8]
	Aminoaciduria: 1 [1,8]
	Hipopotasemia refractaria a tratamiento: 1[1,8]
	Déficit de biotinidasa: 1 [1,8]
	ERC: 1 [1,8]
	Hematuria persistente: 1 [1,8]
	Hiperfosfatemia: 1 [1,8]
	Hiponatremia: 1 [1,8]
	Hipoplásicas renal bilateral: 1 [1,8]
	Inmadurez del sistema tubular: 1 [1,8]
	Nefrocalcinosis: 1 [1,8]
	Tubulopatía: 1 [1,8]
	Diarreas crónicas: 2 [3,6]
	Raquitismo: 2 [3,6]
	Hipernatremia: 2 [3,6]
	Infección urinaria recurrente: 4 [7,1]
	Acidosis metabólica de causa diversa: 6 [10,7]
	Afectación del desarrollo pondero-estatural: 8 [14,3]
	Poliuria: 9 [16,1]
	No declarado: 11 [19,6]

Número de casos: 56.

De los 56 pacientes estudiados se obtuvieron 70 estudios de la función tubular. Se hace notar que algunos de los pacientes fueron estudiados en el LEFR en momentos separados en años diferentes. La poliuria (16,1 %) de los casos, la afectación del desarrollo pondo-estatural (14,3 %), la acidosis metabólica de causa diversa (10,7 %) y la infección urinaria recurrente (7,1 %) fueron las causas más frecuentes de estudio de la función tubular. Otros 13 pacientes fueron atendidos en el LEFR por causas diversas que recorrieron desde la acidosis tubular y la aminoaciduria hasta la hematuria persistente y la hiperfosfatemia. En la quinta parte de los niños estudiados no se dispuso de un diagnóstico presuntivo en el momento del examen de la función tubular. Las edades extremas de los niños atendidos se tradujeron en valores también extremos de las características antropométricas: talla: 46,0 - 76,0 cm; peso corporal: 2,3 - 82,0 kg; índice de masa corporal: 9,3 - 28,3 kg.m⁻² y superficie corporal: 0,2 - 2,0 m²; respectivamente (rango de las observaciones). La serie de estudio fue afectada por la doble carga de morbilidad nutricional: desnutrición: 26,8 % vs. exceso de peso: 10,7 %.

En la tabla 3 se aprecia que el 47,1 % de las instancias se observó un pH < 7,4. Los valores promedio de pCO₂ reflejaron la fuente venosa de la muestra de sangre obtenida para las determinaciones. Ello explicaría (en parte) que la mitad más uno de las determinaciones de pCO₂ fueran ≥35 mm Hg. Sin embargo, en poco más de la tercera parte de las instancias concurren un pH < 7,4 junto con una PCO₂ ≥35 mm Hg. La osmolaridad sanguínea promedio fue de 287,7 ± 13,6 mOsm.L⁻¹, con valores extremos entre 258,0 – 333,4 mOsm.L⁻¹. El AG (del inglés *anion gap* = brecha aniónica) sanguíneo promedio fue de 17,6 ± 7,6, con valores extremos entre 2,5 y 61,7. La cuarta parte de los valores calculados del AG sanguíneo quedó incluida dentro del rango de la normalidad biológica. Los valores promedio de Na⁺ sérico fueron de 140,8 ± 5,9 mmol.L⁻¹. El 11,4 % de los valores determinados de Na⁺ fueron menores de 135 mmol.L⁻¹. Por su parte, los valores promedio del K⁺ sérico fueron de 4,5 ± 0,9 mmol.L⁻¹. El 10,0 % de las determinaciones de K⁺ fueron menores de 3,5 mmol.L⁻¹, mientras que otra cantidad similar fue mayor que los 5,5 mmol.L⁻¹. Los valores promedio de calcio sérico fueron de 2,3 ± 0,5 mmol.L⁻¹. La tercera parte de las determinaciones de calcio sérico fueron mayores de 2,5 mmol.L⁻¹.

Los valores promedio de creatinina sérica fueron de 50,9 ± 31,7 μmol.L⁻¹, mientras que los de la cistatina C sérica fueron de 1,1 ± 0,7 mg.L⁻¹. Los estimados del filtrado glomerular fueron independientes del analito de referencia: FG estimado a partir de la creatinina sérica: 88,3 ± 30,5 mL.minuto⁻¹ vs. FG estimado a partir de la cistatina C sérica: 82,0 ± 32,4 30,5

mL.minuto⁻¹ ($p > 0,05$; test t-Student para muestras independientes). Asimismo, el número de sujetos con un eFG < 60 mL.minuto⁻¹ fue independiente del analito de referencia: FG estimado a partir de la creatinina sérica: 14,3 % vs. FG estimado a partir de la cistatina C sérica: 11,4 % ($\Delta = + 2,9$ %; $p > 0,05$; test de comparación de proporciones independientes).

Tabla 3 - Indicadores hematológicos de la función renal de los pacientes atendidos por distintas causas de presunto daño tubular. Se presentan la media \pm desviación estándar del indicador hematológico. En instancias selectas se colocan el número y [entre corchetes] el porcentaje de las determinaciones que quedaron incluidas en cada estrato del indicador en cuestión.

Indicador	Hallazgos
pH	7,4 \pm 0,1 [7,20 – 7,60]
	pH < 7,4: 33 [47,1]
	pH = 7,4: 6 [8,6]
	pH > 7,4: 3 [4,3]
pCO ₂ , mm Hg	37,9 \pm 8,8 [15,1 – 70,9]
	pCO ₂ \geq 35 mm Hg: 37 [52,9]
	pH < 7,4 \cap pCO ₂ \geq 35 mm Hg: 26 [37,1]
HCO ₃	22,4 \pm 3,5 [14,0 – 30,5]
Exceso de bases	-1,8 \pm 3,4 [-11,8 – +5,2]
AG	17,6 \pm 7,6 [2,5 – 61,7]
	12 \leq AG \leq 16: 17 [24,3]
Osmolaridad, mOsm.L ⁻¹	287,7 \pm 13,6 [258,0 – 333,4]
Na, mmol.L ⁻¹	140,8 \pm 5,9 [127,0 – 161,0]
	Na < 135 mmol.L ⁻¹ : 8 [11,4]
K, mmol.L ⁻¹	4,5 \pm 0,9 [1,9 – 6,8]
	K < 3,5 mmol.L ⁻¹ : 7 [10,0]
	K > 5,5 mmol.L ⁻¹ : 7 [10,0]
Cl, mmol.L ⁻¹	105,3 \pm 7,7 [65,1 – 117,0]
Calcio, mmol.L ⁻¹	2,3 \pm 0,5 [0,6 – 3,5]
	Ca > 2,5 mmol.L ⁻¹ : 21 [30,0]
Fosfatos, mmol.L ⁻¹	1,7 \pm 0,5 [0,3 – 3,5]
Magnesio, mmol.L ⁻¹	0,8 \pm 0,2 [0,4 – 1,5]
Uratos, μ mol.L ⁻¹	241,6 \pm 122,1 [71,0 – 829,0]
Creatinina, μ mol.L ⁻¹	50,9 \pm 31,7 [18,8 – 249,0]
Filtrado glomerular, mL.minuto ⁻¹	88,3 \pm 30,5 [11,0 – 167,0]
	FG < 60 mL.minuto ⁻¹ : 10 [14,3]
Cistatina C, mg.L ⁻¹	1,1 \pm 0,7 [0,5 – 4,2]
Filtrado glomerular, mL.minuto ⁻¹	82,0 \pm 32,4 [14,2 – 170,0]
	FG < 60 mL.minuto ⁻¹ : 8 [11,4]

AG: Anion-gap; número de registros: 70.

En la tabla 4 se aprecia que el pH urinario promedio fue de 6,2 \pm 0,7, con valores extremos entre 4,9-7,8.

Tabla 4 - Indicadores urinarios de la función renal de los pacientes atendidos por distintas causas de presunto daño tubular. Se presentan la media \pm desviación estándar del indicador urinario. En instancias selectas se coloca el número y [entre corchetes] el porcentaje de las determinaciones que quedaron incluidas en cada estrato del indicador en cuestión.

Indicador	Hallazgos
pH	6,2 \pm 0,7 [4,9 – 7,8]
	pH < 6,0: 21 [30,0]
Densidad	1,013 \pm 0,008 [1,002 – 1,034]
	Densidad < 1,010: 25 [35,7]
	Densidad \geq 1,015: 25 [35,7]
Osmolaridad	495,8 \pm 288,4 [75 – 1.360]
	Osm > 300 mOsm.L ⁻¹ : 52 [74,3]
Excreción fraccional de la sustancia, %	
Magnesio	5,8 \pm 6,8 [0,2 – 39,2]; EF Mg > 2,0: 31 [44,3]
Sodio	1,3 \pm 2,4 [0,1 – 16,1]; EF Na > 1,0: 24 [34,3]
Cloro	2,1 \pm 3,1 [0,0 – 20,5]; EF Cl > 1,1: 35 [50,0]
Potasio	13,8 \pm 12,4 [1,3 – 63,0]; EF K > 11,67: 30 [42,9]
Fosfatos	16,4 \pm 17,4 [1,6 – 89,4]; EF Fosfatos > 12,2: 52 [74,3]
Retención tubular de fosfatos	83,8 \pm 17,2 [10,6 – 98,4]
	RTP < 87,8: 24 [34,3]
Gradiente transtubular de potasio *	4,6 \pm 3,2
	GTTK < 4: 25 [48,1]*
HCO ₃ ⁻	3,0 \pm 8,6 [0,0 – 55,8]
AG	+2,5 \pm 33,4
	AG < -20: 11 [15,7]
	AG > 0: 39 [55,7]
Acidez titulable	21,7 \pm 17,4 [0,0 – 72,1]
	Acidez titulable < 10: 20 [28,6]
	Acidez titulable > 40: 8 [11,4]
Cociente Creatinina _{orina} /Creatinina _{suero}	82,7 \pm 66,4 [4,2 – 329,6]
	Cociente < 50: 27 [38,6]
Índice Calcio/Creatinina	0,3 \pm 0,3 [0,0 – 1,5]
	ICaCre > 0,35: 13 [18,6]
Calciuria 24 horas, mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	4,5 \pm 6,6 [0,2 – 45,5]
	Calciuria 24 horas > 4: 23 [32,9]
Índice Fosfatos/Creatinina	1,5 \pm 1,3 [0,3 – 6,0]
	IPCre > 1,0: 34 [48,6]
Fosfatúria 24 horas, mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	21,9 \pm 16,4
	Fosfatúria 24 horas > 17: 33 [47,1]
Índice Úratos/Creatinina	1,2 \pm 0,7 [0,2 – 0,7]
	IUCre > 0,8: 40 [57,1]
Uricosuria 24 horas, mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	17,5 \pm 11,2 [2,1 – 85,9]
	Uricosuria 24 horas > 15,5: 35 [50,0]
Magnesuria 24 horas, mg.Kg ⁻¹ .24 horas ⁻¹	2,9 \pm 3,4 [0,1 – 21,9]
	Magnesuria 24 horas > 2: 24 [34,3]
Diuresis estimada, L.24 horas ⁻¹	1,0 \pm 1,4 [0,1 – 9,8]
Aclaramiento osmolar, mL. minuto ⁻¹	0,9 \pm 0,8 [0,1 – 4,5]
Aclaramiento de agua libre	-0,2 \pm 0,7 [-1,6 – 2,5]

*Solo calculado para valores de osmolaridad > 300 mOsm.L⁻¹; número de registros: 70; AG: Anion-gap.

La tercera parte de los valores del pH fueron $< 6,0$. La densidad urinaria promedio fue de $1,013 \pm 0,008$.

La tercera parte de las muestras ensayadas de orina tuvo una densidad $< 1,010$. Por su parte, la osmolaridad urinaria promedio fue de $495,8 \pm 288,4 \text{ mOsm.L}^{-1}$.

Las tres cuartas partes de las muestras ensayadas de orina tuvieron una $\text{Osm} > 300 \text{ mOsm.L}^{-1}$. El GTTK en estas muestras fue de $4,6 \pm 3,2$. Casi la mitad de estas muestras tuvo un $\text{GTTK} < 4$.

El AG urinario promedio fue de $+2,5 \pm 33,4$; como corresponde a la esperanza biológica. Los valores extremos del AG urinario fueron como sigue: $\text{AG} < -20$: 15,7 % vs. $\text{AG} > 0$: 55,7 %. La acidez titulable promedio de las muestras de orina fue de $21,7 \pm 17,4$, con valores extremos entre 0,0 - 72,1.

La excreción fraccional de los electrólitos y minerales fue como sigue: *Magnesio*: $5,8 \pm 6,8$ %; *Sodio*: $1,3 \pm 2,4$ %; *Cloro*: $2,1 \pm 3,1$ %; *Potasio*: $13,8 \pm 12,4$ %; y *Fosfatos*: $16,4 \pm 17,4$ %; respectivamente. Los estados de excreción fraccionada aumentada de los electrólitos y minerales se comportaron como sigue: *Magnesio*: $\text{EF} > 2,0$ %: 44,3 %; *Sodio*: $\text{EF} > 1,0$ %: 34,3 %; *Cloro*: $\text{EF} > 1,1$ %: 50,0 %; *Potasio*: $\text{EF} > 11,7$ %: 42,9 %; y *Fosfatos*: $\text{EF} > 12,2$ %: 74,3 %; respectivamente. La RTP promedio fue de $83,8 \pm 17,2$ %. La tercera parte de los valores de la RTP fue menor de 87,8 %.

Por su parte, la excreción urinaria de los minerales fue como sigue: calciuria 24 horas: $4,5 \pm 6,6 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$; fosfaturia de 24 horas: $21,9 \pm 16,4 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$; uricosuria de 24 horas: $17,5 \pm 11,2 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ y magnesuria de 24 horas: $2,9 \pm 3,4 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$; respectivamente. Los estados alterados de la excreción urinaria de los minerales anteriormente expuestos se comportaron como sigue: calciuria 24 horas $> 4,0 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$: 32,9 %; fosfaturia 24 horas $> 17,0 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$: 47,1 %; uricosuria 24 horas $> 15,5 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$: 70,0 %; y magnesuria 24 horas $> 2,0 \text{ mg.kg}^{-1} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$: 34,3 %; respectivamente.

Finalmente, la tabla 5 muestra los diagnósticos hechos a la conclusión de los estudios mostrados en este trabajo. La función tubular estaba conservada en 41,1 % de los niños y adolescentes estudiados. Los hallazgos encontrados en otros dos niños se explicaron por la inmadurez presente del sistema tubular.

La hipercalcemia idiopática fue el diagnóstico más frecuente en la serie de estudio, y se presentó en el 16,0 % de los niños y adolescentes examinados.

En uno de estos casos la hipercalcemia idiopática había progresado hasta la nefrocalcinosis y la enfermedad renal crónica (ERC).

La diabetes insípida de causa nefrogénica (8,9 % de los casos) y la IRA (5,3 %) fueron los otros dos diagnósticos más frecuentes en la serie de estudio.

Finalmente, en 14 de los niños y adolescentes examinados en este trabajo se diagnosticaron 10 causas de daño tubular que recorrieron desde el raquitismo carencial, la hipofosfatasa, la enfermedad de Leigh, el síndrome de Bartter y la enfermedad de Dent hasta los cuadros I, II y IV de la acidosis tubular.

Tabla 5 - Diagnósticos hechos en los niños y adolescentes atendidos a la conclusión de los estudios de la función tubular.

Diagnóstico	Hallazgos
Inmadurez del sistema tubular renal	2 [3,6]
Hipofosfatasa	1 [1,8]
Enfermedad de Leigh	1 [1,8]
Acidosis tubular de tipo II	1 [1,8]
Síndrome de Bartter	1 [1,8]
Enfermedad de Dent [§]	1 [1,8]
IRA posrenal **	1 [1,8]
IRA prerrenal***	2 [3,6]
Acidosis tubular distal tipo I	2 [3,6]
Acidosis tubular distal tipo IV (hipercaliémica)	2 [3,6]
Raquitismo	2 [3,6]
IRA renal [¶]	3 [5,3]
Diabetes insípida de causa nefrogénica	5 [8,9]
Hipercalcemia idiopática ^β	9 [16,1]
Función tubular preservada	23 [41,1]

IRA: insuficiencia renal aguda; ERC: enfermedad renal crónica; §raquitismo no carencial ligado al cromosoma X; **secundaria a la presencia de una valva uretral posterior;⁽¹⁾***secundaria a diarreas agudas,⁽¹⁾ concurrente con hiperamonemia de causa no esclarecida; ^β progresión hacia la nefrocalcinosis;⁽¹⁾¶ nefritis túbulo-intersticial secundaria a la enfermedad de Sjögren,⁽¹⁾ hipoplasia renal bilateral,⁽¹⁾ ERC descompensada.⁽¹⁾
 Número de casos: 56.

Discusión

El sistema tubular renal es esencial en la preservación de la constancia del medio interno y la regulación de la excreción urinaria de electrolitos y minerales. En cumplimiento de tal objetivo, este trabajo ha presentado un sistema procedural para el estudio de la función tubular en niños y adolescentes. El sistema procedural expuesto en este artículo combina la determinación de diferentes analitos en sangre y orina, el ensayo de muestras matutinas de orina, y un sistema informático para la captación y el tratamiento matemático de los resultados, a fin de identificar las situaciones de disfunción tubular que se puedan presentar en estas subpoblaciones. El sistema procedural descrito permite, al final de un día de trabajo, la realización de una evaluación exhaustiva, integral y sistemática de la función tubular renal, y con ello, la asignación del paciente a cualquiera de los diferentes síndromes tubulares preexistentes; lo que ciertamente haría más expedito el diagnóstico médico y la intervención terapéutica.

Las edades pediátricas constituyen una población demandante de estudios de la función tubular debido a sus posibles afectaciones a causa de la inmadurez o la presencia de daños congénitos/adquiridos. Como prueba de ello, se identificaron 33 casos de disfunción tubular entre los 56 pacientes estudiados que recorrieron desde la acidosis tubular en sus distintas formas hasta la insuficiencia renal aguda.

Las consideraciones hechas en este trabajo en torno al estudio de la función renal en recién nacidos, lactantes niños y adolescentes refuerzan lo necesario que es disponer de la mayor suma posible de información preanalítica, así como de asegurar la calidad de los procedimientos analíticos empleados en las determinaciones de las sustancias de interés, a fin de emitir conclusiones diagnósticas que sean congruentes con la sintomatología encontrada en el niño a estudiar.

La hipercalciuria idiopática constituyó el diagnóstico prevalente en la presente serie de estudio, corroborando los hallazgos de una publicación previa.⁽¹²⁾ La hipercalciuria idiopática denota la excreción urinaria aumentada del mineral concurrente con cifras séricas preservadas.⁽²¹⁾ La hipercalciuria idiopática podría explicarse por el aumento de la eliminación urinaria del mineral ante una mayor actividad ósea resortiva o una absorción intestinal incrementada.⁽²¹⁾ Se ha descrito una forma renal de la hipercalciuria idiopática dada por defectos de la reabsorción del mineral en toda la extensión del túbulo renal, junto con invarianza del pH urinario tras estímulo con furosemida.⁽²²⁾ Se ha de notar que la hipercalciuria idiopática había progresado hasta la nefrocalcinosis en uno de los niños afectados por esta condición.

La diabetes insípida de causa nefrogénica fue el segundo diagnóstico en orden de frecuencia en la presente serie de estudio.⁽²³⁾ La poliuria es el signo distintivo de la diabetes insípida, pero a diferencia de la forma central, en la de causa nefrogénica no se observa respuesta a la vasopresina exógena debido a la ausencia de los canales de acuoporinas en la porción distal del túbulo colector.⁽²⁴⁾

El raquitismo fue otro de los diagnósticos prevalentes en la serie de estudio. El raquitismo sobreviene de defectos de la deposición ósea de calcio y fósforo secundarios a ingresos insuficientes o absorción intestinal disminuida de los minerales en cuestión.^(25,26) En tales condiciones, se estimula la actividad resorptiva ósea, y las cantidades liberadas de calcio y fósforo se excretan en la orina. El fenotipo bioquímico se distingue entonces por las cifras séricas disminuidas de calcio y fósforo que concurren con excreción urinaria aumentada en niños atendidos por retraso pondo-estatural.

En este punto se debe hacer notar la identificación en la serie de estudio de un caso de la enfermedad de Dent. La enfermedad de Dent ha sido reconocida como causa de un raquitismo no carencial asociado a hipofosfatemia familiar ligada al cromosoma X.⁽²⁷⁾ La enfermedad de Dent es causada por mutaciones genéticas de las proteínas que constituyen los canales de cloro activados por cambios en el voltaje a nivel del túbulo renal proximal. La enfermedad de Dent debería incluirse en el diagnóstico diferencial de la hipercalciuria idiopática, y tomada en cuenta como causa del síndrome de Fanconi.^(28,29)

Seis niños se diagnosticaron en la presente serie de estudio con IRA de diversa topografía. Tres de ellos mostraron una IRA de causa renal secundaria a una enfermedad renal crónica preexistente (y ahora descompensada), una hipoplasia renal bilateral (que fue diagnosticada en la institución de pertenencia de los autores a la par que se conducían los estudios de la función tubular), y una nefritis túbulo-intersticial aguda que se manifestó durante el curso de un síndrome de Sjögren; respectivamente. El cuarto de los niños desarrolló una IRA posrenal en ocasión de una valva de la uretra posterior que conllevó a la acción quirúrgica. El quinto caso fue diagnosticado con una IRA prerrenal secundaria a un cuadro diarreico agudo. Por último, el sexto de estos casos desarrolló un cuadro agudo de insuficiencia renal en el transcurso de una hiperamonemia de presunta causa metabólica.

Los tipos I, II y IV de la acidosis tubular se presentaron en 5 de los niños estudiados. La acidosis tubular tipo I (también denominada distal) es causada por afectación de la acidificación de la orina a nivel del túbulo distal y se manifiesta por la incapacidad del riñón

de disminuir máximamente el pH urinario cuando se presenta una acidosis sistémica mediante la excreción compensatoria de iones H^+ .^(30,31)

Por el contrario, la acidosis tubular tipo II (proximal) es causada por el daño en la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo proximal, mientras los mecanismos de la acidificación distal están conservados.^(31,32,33) Se produce entonces la pérdida incontrolada del anión. No obstante, el daño aislado de la reabsorción proximal de HCO_3^- es de rara ocurrencia, y la acidosis tubular II suele acompañar a un gran número de otros cuadros clínicos (como el síndrome de Fanconi) e intoxicaciones por medicamentos.⁽³³⁾ Los niños afectados pueden mostrar retraso pondo-estatural: razón que justifica el pedido de estudio de la función tubular renal.

Por su parte, el defecto de la acidificación de la orina en la acidosis tubular tipo IV (hipercaliémica) radica en la afectación de la amoniogénesis, y con ello, la excreción disminuida de NH_4^+ .^(31,33) Los defectos de la producción y excreción renal de NH_4^+ concurren con aumento de las concentraciones séricas de potasio, lo que apuntaría hacia la coexistencia de estados alterados de la producción y actividad de la hormona aldosterona.⁽³³⁾

El síndrome de Bartter denota varias enfermedades renales que comparten la hipocalemia y la alcalosis metabólica.⁽³⁴⁾ La hipocalemia puede explicar síntomas clínicos asociados como los cólicos abdominales y los calambres musculares.^(34,35) Los niños afectados suelen mostrar retraso pondo-estatural notable. La pérdida urinaria de potasio suele deberse a múltiples mutaciones genéticas de proteínas indispensables para el intercambio de electrólitos en la rama gruesa ascendente del asa de Henle.^(35,36) El síndrome de Bartter suele presentar desafíos diagnósticos respecto del síndrome de Gittelman.^(34,35,36)

La enfermedad de Leigh ha sido descrita como una causa de encefalitis necrotizante en recién nacidos.⁽³⁷⁾ El defecto molecular primario de la enfermedad de Leigh parece radicar en el complejo mitocondrial de la deshidrogenasa del ácido pirúvico.⁽³⁸⁾ Como se ha descrito en otras enfermedades mitocondriales, la enfermedad de Leigh puede manifestarse a través de acidosis láctica, acidosis tubular renal, nefrocalcinosis, aminoaciduria e hiperuricemia;^(39,40) eventos estos que pueden culminar en una insuficiencia renal aguda cuya aparición puede hacer aún más compleja el tratamiento médico de tales pacientes.

El diagnóstico de hipofosfatasa fue hecho en un lactante que fallaba en prosperar y mostraba una nefrocalcinosis. La hipofosfatasa es una enfermedad causada por una actividad defectuosa/disminuida de la enzima fosfatasa alcalina (FAL), y que suele trazarse hasta mutaciones del gen ALPL.^(41,42)

En dos de los casos estudiados el cuadro clínico-metabólico encontrado fue calificado como propio de la inmadurez del sistema tubular. En tal aspecto, se ha de reconocer que casi la mitad de los pedidos de examen de la función renal se originó de niños con edades entre 1 – 12 meses que se presentaron con falla en prosperar, trastornos del medio interno, acidosis metabólica, e incluso nefrocalcinosis. El riñón no ha culminado el desarrollo y diferenciación orgánicos en el momento del nacimiento, lo que se convierte en un importante factor de riesgo de enfermedad renal en niños prematuros o desnutridos *intraútero*.⁽⁴³⁾ Las medidas de contención del daño encontrado, la regularización del medio interno, la intervención nutricional, y el reexamen de la función tubular suelen servir para confirmar este diagnóstico.

Es indudable que el estudio de la función tubular constituye un verdadero reto para el laboratorio clínico dadas las múltiples funciones del sistema tubular en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno y la elaboración de una orina adecuada, entre otras funciones. Se ha de tener también en cuenta que las complejas funciones del sistema tubular se realizan sobre el producto de la filtración glomerular, por lo que se impone valorar, al mismo tiempo, la función glomerular junto con las concentraciones en sangre de los diferentes analitos que se excretan por la orina. En esta tarea son de una ayuda inestimable el estudio de los índices de excreción urinaria de estos analitos, así como el cálculo de la fracción de su excreción. El presente trabajo ha demostrado que el estudio integral de la función renal puede realizarse mediante el ensayo de muestras matutinas (o, por la misma razón, únicas) de orina, combinado con el ensayo al unísono en una muestra de sangre de la mayor parte de las sustancias reguladas homeostáticamente por el riñón. De esta manera, se soslaya el requerimiento de la colección de 24 horas de orina, y todos los inconvenientes que ello comporta, los que se acrecientan notablemente en las edades pediátricas y que, a pesar de las mejores intenciones, pueden resultar en errores diagnósticos apreciables.

El estudio integral de la función tubular renal implica el suministro de datos clínicos detallados con la orden de análisis para una mejor interpretación de los resultados. El diagnóstico de las tubulopatías requeriría también de la determinación de proteínas tubulares como la β -2 microglobulina (B2M), igualmente, el protocolo de trabajo puede incorporar pruebas de supresión/estimulación de la excreción urinaria de analitos selectos como parte del diagnóstico diferencial de diversas tubulopatías, por otro lado, este diagnóstico se haría más exacto si se contemplara la posibilidad de un segundo estudio para evaluar los cambios ocurridos en el tiempo y la respuesta terapéutica.

Se concluye que el estudio tubular con muestras matutinas de orina permite el diagnóstico de importantes tubulopatías en las edades pediátricas.

Se recomienda complementar el fenotipo tubular establecido mediante el protocolo discutido en este artículo con estudios genómicos, y así lograr un diagnóstico abarcador del síndrome tubular encontrado en el niño interconsultado.

Referencias bibliográficas

1. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17:471-503.
2. Rondon Berrios H, Berl T. Physiology and pathophysiology of water homeostasis. *Front Horm Res.* 2019;52:8-23. doi: <https://doi.org/10.1159/000493233>.
3. Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:387-409.
4. Wagner CA, Silva PHI, Bourgeois S. Molecular pathophysiology of acid-base disorders. *Semin Nephrol.* 2019;39:340-52.
5. Hart SGE. Assessment of renal injury in vivo. *J Pharmacol Toxicol Meth.* 2005;52:30-45.
6. Bagga A, Sinha A. Renal tubular acidosis. *Indian J Pediatr.* 2020;87:733-44.
7. John KA, Cogswell ME, Campbell NR, Nowson CA, Legetic B, Hennis AJ, Patel SM. Accuracy and usefulness of select methods for assessing complete collection of 24-hour urine: A systematic review. *J Clin Hypertens.* 2016;18:456-67.
8. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: Gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(6): 625-e1.
9. Johansson G, Bingham S, Vahter M. A method to compensate for incomplete 24-hour urine collections in nutritional epidemiology studies. *Public Health Nutr.* 1999;2:587-91.
10. Santana Porbén S, Salabarría González JR, Liriano Ricabal MDR, Quiñones Vázquez S. On the urinary excretion of a substance as predicted from the substance-to-creatinine ratio. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 2019;5(1):1-4. doi: <http://doi:10.11648/j.ejcb.20190501.11>.
11. Blanco Mesa B, Santana Porbén S, Salabarría González JR. Importancia de los valores de proteinuria para el diagnóstico de la nefropatía asociada al lupus eritematoso sistémico. *Rev Cubana Reumatol.* 2018 [06/02/2020];20(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1817-59962018000300001&script=sci_arttext&tlng=pt.

12. Quiñones-Vázquez S, Liriano-Ricabal MDR, Santana-Porbén S, Salabarría-González JR. Calcium-creatinine ratio in a morning urine sample for the estimation of hypercalciuria associated with non-glomerular hematuria observed in children and adolescents. *Bol Med Hosp Infant Mex* .2018;75:41-8.
13. García Arévalo L, Santana Porbén S. Nitrógeno ureico urinario estimado del índice de excreción urea-creatinina construido para una muestra única de orina. *Rev Cubana Aliment Nutr (RCAN)*. 2015;25:314-26.
14. Rodríguez Peña Y, Santana Porbén S, Liriano Ricabal MDR, Salabarría González JR, Valdés Alonso MDC. Excreción urinaria de uratos en niños y adolescentes obesos aquejados de Síndrome Metabólico. *JONNPR*. 2020;5:307-28.
15. Santana Porbén S, Salabarría González JR. Herramientas informáticas para el cálculo de los indicadores de la función renal. En: Salabarría González JR, Santana Porbén S, editores. *Laboratorio clínico y función renal*. Madrid: Editorial EAE Académica Española; 2011. p. 125-36.
16. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Spitzer Jr A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* .1976;58:259-63.
17. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, Ebert N, Schaeffner E, Eriksen BO; *et al*. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:798-806.
18. Zappitelli M, Parvex P, Joseph L, Paradis G, Grey V, Lau S, Bell L. Derivation and validation of cystatin C–based prediction equations for GFR in children. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:221-30.
19. Pottel H, Delanaye P, Schaeffner E, Dubourg L, Eriksen BO, Melsom T; *et al*. Estimating glomerular filtration rate for the full age spectrum from serum creatinine and cystatin C. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:497-507.
20. Bacallao Méndez R. *Exploración de la función renal*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2018.
21. Ryan LE, Ing SW. Idiopathic hypercalciuria: Can we prevent stones and protect bones. *Cleveland Clin J Med*. 2018;85:47-54.
22. Coe FL, Worcester EM, Evan AP. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:519-33.

23. Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:576-88.
24. Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic Diabetes insipidus. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66:227-34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.09.006>.
25. Dalmau AC, Martínez-Baylach J, del Castillo MT, Voss D, Martín RD. Raquitismo carencial: Formas de presentación diferentes para una misma entidad fisiopatogénica emergente. *Acta Pediatr Esp*. 2012;70:221-5.
26. Özkan B. Nutritional rickets. *J Clin ResPediatr Endocrinol*. 2010;2:137-43.
27. Ehlayel AM, Copelovitch L. Update on Dent disease. *Pediatr Clin*. 2019;66:169-78.
28. Pook MA, Wrong O, Wooding C, Norden AG, Feest TG, Thakker RV. Dent's disease, a renal Fanconi syndrome with nephrocalcinosis and kidney stones, is associated with a microdeletion involving DXS255 and maps to Xp11.22. *Human Mol Genet*. 1993;2:2129-34.
29. Hodgins JB, Corey HE, Kaplan BS, D'Agati VD. Dent disease presenting as partial Fanconi syndrome and hypercalciuria. *Kidney Int*. 2008;73:1320-3.
30. Corey HE, Eckstein D. Renal tubular acidosis. En: Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z, editors. *Critical Care Nephrology*. Third ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p.405-8. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-44942-7.00068-6>.
31. Soares SBM, de Menezes Silva LAW, de Carvalho Mrad FC, Simões e Silva AC. Distal renal tubular acidosis: Genetic causes and management. *World J Pediatr*. 2019;15:422-31. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-019-00260-4>.
32. Haque SK, Ariceta G, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis: A not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:4273-87.
33. Karet FE. Mechanisms in hyperkalemic renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:251-4.
34. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: An overview. *Quarter J Med*. 2000;93:207-15.
35. Favero M, Calò LA, Schiavon F, Punzi L. Bartter's and Gitelman's diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:637-48.
36. Thakore P, Anderson M, Yosypiv IV. Classic Bartter syndrome: A cause of severe hypokalemic metabolic alkalosis. *ClinPediatr*. 2019;58:1557-61.

37. Kretzschmar HA, DeArmond SJ, Koch TK, Patel MS, Newth CJ, Schmidt KA, Packman S. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency as a cause of subacute necrotizing encephalopathy (Leigh disease). *Pediatrics*. 1987;79:370-3.
38. Morris AAM, Leonard JV, Brown GK, Bidouki SK, Bindoff LA, Turnbull DM; *et al.* Deficiency of respiratory chain complex I is a common cause of Leigh disease. *Ann Neurol*. 1996;40:25-30.
39. Finsterer J, Scorza F. Renal manifestations of primary mitochondrial disorders. *Biomed Rep*. 2017;6:487-94.
40. Emma F, Salviati L. Mitochondrial cytopathies and the kidney. *Néphrol Thér*. 2017;13(Suppl 1):S23-S28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.01.014>.
41. Martos-Moreno GA, Calzada J, Couce ML, Argente J. Hipofosfatasa: Manifestaciones clínicas, recomendaciones diagnósticas y opciones terapéuticas. *An Pediatr*. 2018;88:356-61.
42. Luna Ceballo E, Domínguez Pérez ME, Álvarez Núñez R. Hipofosfatasa: Presentación de un caso. *Rev Cubana Ortoped Traumatol*. 2001;15:87-9.
43. Awad H, El-Barbary M, Imam S, El-Safty I. Evaluation of renal glomerular and tubular functional and structural integrity in neonates. *Am J Med Sci*. 2002;324:261-6.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

Declaración de contribución autoral

Los autores colaboraron a partes iguales en el diseño del estudio, la búsqueda, extracción y procesamiento de los datos primarios, el análisis estadístico-matemático y la interpretación de los resultados obtenidos, la redacción del presente texto y la identificación y acotación de las referencias bibliográficas correspondientes.

^AUna calculadora que ofrece los cálculos descritos en este trabajo está disponible *online* en: <http://nefrocalc.sarhugo.com>. También se ofrece al lector interesado una aplicación para dispositivos móviles: <http://nefrotoolbox.sarhugo.com/>

