

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Paciente femenino de 3 años de edad con nefrolitiasis e
infección de vías urinarias recurrentes
Caso clínico de Educación médica**

Eduardo Alemao Narváez Revelo

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 25 de noviembre de 2015

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Paciente femenino de 3 años de edad con nefrolitiasis e infección de vías
urinarias recurrentes**

Eduardo Alemao Narváez Revelo

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza, PhD.

Firma del profesor

Quito, 25 de noviembre de 2015

DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y Apellidos: Eduardo Alemao Narváez Revelo

Código: 00023514

Cédula de Identidad: 1712338449

Lugar y fecha: Quito, noviembre de 2015

DEDICATORIA

A mis padres por su cariño y apoyo incondicional, que gracias a sus esfuerzos han logrado que cumpla uno de mis sueños. A mi familia y especialmente a mi abuela, por su cariño y amor. A mi novia Valeria, que con todo el cariño y comprensión me ha ayudado a lo largo del camino. A mis profesores, que han dado lo mejor y siempre están dispuestos a ayudar. A mis amigos, compañeros que los considero mi familia.

RESUMEN

La xantinuria hereditaria es una enfermedad cuya incidencia es desconocida debido a que raramente es reportada; la mayoría de casos ocurren en países mediterráneos y de medio Oriente y se caracteriza por una excreción de cantidades abundantes de xantina en la orina y tendencia a la formación de cálculos de xantina, junto a niveles marcadamente disminuidos en sangre y orina de ácido úrico. En Ecuador no existen reportes de casos de pacientes con xantinuria. En este trabajo, el caso de un paciente femenino de 3 años de edad con infecciones de vías urinarias recurrentes y episodios de nefrolitiasis asociado a hipouricemia e hipouricosuria es analizado. El caso clínico es presentado de manera interactiva junto a un análisis completo del mismo analizando las posibles causas de hipouricemia asociada a hipouricosuria. Además del diagnóstico de xantinuria, el paciente presenta niveles elevados de fosfato, sin una causa evidente cuya fisiopatología puede o no estar asociados a la enfermedad de base.

Palabras clave: Xantinuria, nefrolitiasis, infección de vías urinarias recurrentes, hiperfosfatemia, hipouricemia.

ABSTRACT

Hereditary xanthinuria is a disease whose incidence is unknown because it is rarely reported; most cases occur in Mediterranean countries and the Middle East and is characterized by excretion of large amounts of xanthine in urine and tendency to xanthine stone formation, with markedly decreased levels in blood and urine of uric acid. In Ecuador there are no case reports of patients with xanthinuria. In this paper the case of a female patient of 3 years with recurrent urinary tract infections and episodes of nephrolithiasis associated with hipouricosuria and hypouricemia is analyzed. The clinical case is presented interactively with a complete analysis of it analyzing the possible causes of hypouricemia associated with hipouricosuria. In addition of xanthinuria diagnosis, the patient has high levels of phosphate without obvious cause which pathophysiology may or may not be associated with the underlying disease.

Key words: Xanthinuria, nephrolithiasis, recurrent urinary tract infection, hyperphosphatemia, hypouricemia.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA.....	10
1. Objetivos.....	10
2. Historia Clínica y Examen Físico.....	11
a. Anamnesis.....	11
b. Examen Físico.....	14
3. Lista de Problemas.....	15
4. Análisis.....	16
5. Diagnósticos Diferenciales.....	18
a. Deficiencia de fosforilasa de nucleótido de purinas (PNP).....	19
b. Xantinuria hereditaria.....	20
c. Acidosis renal tubular.....	25
d. Hipoparatiroidismo.....	29
6. Exámenes realizados en el paciente.....	31
7. Diagnóstico final y discusión.....	38
8. Tratamiento.....	41
REFERENCIAS.....	43
ANEXOS.....	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tablas

1. Tabla # 1 Lista de problemas	15
2. Tabla # 2 Frecuencia de composición de cálculos en niños	16
3. Tabla # 3 Características del cálculo urinario 22/09/2014.....	17
4. Tabla # 4 Urianálisis 23/06/2013.....	32
5. Tabla # 5 Urianálisis 12/09/2014.....	33
6. Tabla # 6 Urianálisis 06/04/2015.....	34
7. Tabla # 7 Resultados de Ácido Úrico en sangre	35
8. Tabla # 8 Resultados de Ácido Úrico en orina.....	35
9. Tabla # 9 Resultados de creatinina, urea y BUN.....	36
10. Tabla # 10 Resultado de fosfatasa alcalina.....	36
11. Tabla # 11 Resultados de electrolitos en sangre.....	37
12. Tabla # 12 Resultados de electrolitos en orina.....	37
13. Tabla # 13 Resultados de exámenes especiales.....	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figuras

1. Figura # 1 Vía metabólica de las purinas.....22

CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA

1. Objetivos

- **Objetivo general.**
 - o Analizar el caso de una paciente pediátrica del Hospital de los Valles con nefrolitiasis e infección de vías urinarias recurrentes y realizar una presentación interactiva con propósito de determinar la causa base de la nefrolitiasis e infección de vías urinarias recurrentes en esta paciente, con fin docente para los estudiantes de la USFQ.

- **Objetivos específicos.**
 - o Elaborar una adecuada historia clínica y examen físico en el área de Nefrología e Endocrinología Pediátrica.
 - o Analizar el caso clínico para establecer un diagnóstico diferencial y probable diagnóstico definitivo.
 - o Determinar la causa base y factores de riesgo de nefrolitiasis e infección de vías urinarias en esta paciente.
 - o Identificar si el diagnóstico y manejo clínico fue óptimo para el caso en desarrollo.
 - o Repasar la presentación clínica, diagnóstico y manejo de nefrolitiasis e infección de vías urinarias recurrentes, así como las diferentes causas relacionadas a la patología litiasica, con fin docente para la utilización por parte de los estudiantes y profesores de la USFQ.

2. Historia clínica y examen físico

A. Anamnesis.

1. Datos del paciente:

Paciente femenina, de 3 años 5 meses de edad, mestiza, nacida y residente en Ibarra, católica, diestra, Grupo sanguíneo: No conoce.

Alergias: No refiere

Transfusiones: No refiere

Hábitos: Alimentario: 5 veces al día. Miccional: Aproximadamente 6 veces al día.

Defecatorio: 1-2 veces al día

Madre: Nombre: María Cristina Cuchala Ortiz, 35 años. Estado Civil: Casada. Nacida y residente en Ibarra. Instrucción superior. Ocupación: Ingeniera comercial. AGO: G3 P3 A0 C0 HV: 3. G1: masculino 12 años G2: femenino 6 años G3: paciente

Padre: Nombre: Diego René Romo Salazar, 38 años. Estado Civil: Casado. Nacido y residente en Ibarra. Instrucción superior. Ocupación: Tecnólogo eléctrico.

2. Motivo de consulta:

Disuria

3. Enfermedad actual:

Paciente con antecedentes de nefrolitiasis e infecciones de vías urinarias a repetición, por lo que se somete a chequeo periódico mensualmente. Madre de la paciente refiere que hace 12 días previos al ingreso, en chequeo rutinario se evidencia infección de vías

urinarias, por lo que se toma cultivo y se inicia tratamiento empírico con Ceftibuten. Hace 7 días los resultados del urocultivo indican E. Coli sensible a Amikacina y Cefuroxima por lo que médico indica hospitalización por necesidad de antibioticoterapia intravenosa. Acude al Hospital de Ibarra donde realizan inicialmente un EMO que resulta negativo por lo que se decide continuar antibioticoterapia con Ceftibuten sin necesidad de hospitalización. Hace 48 horas, madre refiere que la paciente presenta dolor al orinar con mal olor en la orina y sospechando de infección acude a esta casa de salud. Al ingreso se realiza urocultivo, ecografía renal sin evidencia de cálculos, pero con dilatación del riñón izquierdo.

4. Antecedentes prenatales:

Producto de tercera gesta de madre de 32 años. Controles prenatales y ecos no refiere, aparentemente cursa el embarazo sin complicaciones.

5. Antecedentes natales:

Nace por parto cefálico a término, llanto inmediato, peso: 3680g y talla: 51cm. Diagnóstico de luxación de cadera unilateral izquierda resuelta con cirugía.

6. Antecedentes postnatales:

Alimentación: Seno materno durante año y medio, se une a la dieta familiar al año y medio. Desarrollo psicomotriz: Deambulacion retrasada por patología en caderas. El resto de desarrollo es normal. Vacunas: Completas Dieta: Restricción de calcio, carne roja, lácteos, embutidos, gaseosas, sal y azúcar.

7. Antecedentes patológicos personales:

Displasia congénita de cadera diagnosticada al nacimiento

Infección de vías urinarias recurrentes diagnosticadas desde los 8 meses de edad, las cuales ha presentado por 20 ocasiones tratada con antibióticos.

Al año de edad UROTAC con cálculos renales

Al 1 año 7 meses se evidencia infección de vías urinarias por *Klebsiella Oxytoca* BLEE

A los 2 años 7 meses evidencia de ácido úrico en orina bajo y en sangre bajo, niveles elevados de fosfato. Se realiza estudio genético con cariotipo normal

A los 2 años 10 meses presenta infección de vías urinarias por *Pseudomona Aeuroginosa* hospitalizada por 2 meses

A los 3 años 5 meses presenta infección de vías urinarias por *Escherichia Coli* BLEE

8. Antecedentes quirúrgicos personales:

A los 6 meses se realiza cirugía de cadera por displasia congénita de cadera

Al 1 año realizan litotripsia extracorpórea por tres ocasiones en cada riñón. Se convierte en cirugía abierta por dificultad para la extracción de cálculo renal de riñón derecho la tercera cirugía de este riñón

Al 1 año 6 meses litotripsia intracorpórea por dos ocasiones en cada riñón

Al año 8 meses se realiza litotripsia extracorpórea + colocación catéter doble J en uréter derecho

Al 1 año 9 meses se retira catéter doble J en uréter derecho + litotripsia extracorpórea izquierda + colocación catéter doble J izquierdo

A los 2 años 1 mes se retira catéter doble J en uréter izquierdo

A los 2 años 7 meses se realiza acetabuloplastia + reducción de cadera

A los 2 años 9 meses se realiza exploración abierta de uréter izquierdo + colocación doble J en uréter izquierdo

A los 2 años 11 meses se retira catéter doble J en uréter izquierdo + cistoureteroscopia

3 años 5 meses se realiza ureteroremodelación + ureteroreimplante ureteral bilateral

9. Antecedentes patológicos familiares

Abuelo paterno con Hipertensión Arterial

B. Examen físico.

Signos vitales: PA: 96/63 FC: 106 FR: 25 T: 36,7 Peso: 15,7Kg Talla: 97cm

Paciente despierta, consciente, orientada, decaída, afebril, hidratada

Piel: No ictericia, no palidez, no cianosis, hipertriosis en espalda

Cabeza: Cara triangular.

Oídos: CAE permeables

Ojos: Escleras azules, leve ptosis palpebral derecha, movimientos oculares normales

Nariz: Fosas nasales permeables

Boca: Mucosas orales húmedas, dentición completa con buena implantación. ORF: no congestiva

Cuello: Simétrico, no adenopatías, no ingurgitación yugular, no soplos carotídeos

Tórax: Expansibilidad conservada, simétrico, sin signos de insuficiencia respiratoria

Corazón: Ruidos cardiacos rítmicos, no soplos, no S3 ni S4

Pulmones: Murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos

Abdomen: Suave, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, RHA: presentes, no visceromegalias

Columna dorsal: Puño percusión negativa bilateral

RIG: Genitales femeninos sin alteraciones

Extremidades: Hipertriosis marcada en piernas, hiperflexibilidad articular de muñecas y tobillos, manos con pliegue único en la palma derecha y tipo sidney en la palma izquierda, braquidactilia de quintos dedos.

Neurológico: Glasgow 15/15, marcha normal, pares craneales sin alteración.

3. Lista de Problemas

Tabla # 1 Lista de problemas

#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo
1	03/11/2011	Luxación de cadera	P
2	Julio 2012 - 2015	IVU recurrentes	A
3	Junio 2013	IVU por <i>Klebsiella Oxytoca</i> BLEE	P
4	Septiembre 2014	IVU por <i>Pseudomona Aeuroginosa</i>	P
5	Abril 2015	IVU por <i>Escherichia Coli</i> BLEE	P
6	Noviembre 2012 - 2015	Litiasis renal bilateral por varias ocasiones	A
7	Junio 2014 - 2015	Hipouricemia	A
8	Junio 2014 - 2015	Hipouricosuria	A
9	Septiembre 2014 - 2015	Hiperfosfatemia	A
10	Abril 2014 - 2015	Hipocalciuria	A

4. Análisis

Se trata de un paciente femenino de 3 años 5 meses de edad, de padres que no comparten consanguinidad, con episodios recurrentes de infección de vías urinarias y nefrolitiasis. Desde la edad de 8 meses ha presentado estos episodios con hospitalizaciones frecuentes y varias intervenciones quirúrgicas. Una infección de vías urinarias (IVU) es frecuente en niños y se han identificado varios factores de riesgo que predisponen a una IVU. En el caso del paciente, el género es un factor de riesgo importante ya que tiene de 2 a 4 veces más riesgo de sufrir una IVU que el género opuesto, y esto es debido a una uretra más corta. Adicionalmente, el factor de riesgo de más importancia en el caso del paciente es la obstrucción urinaria por los episodios recurrentes de nefrolitiasis. La obstrucción urinaria puede ser anatómica, neurológica o funcional. Otros factores influyentes son la raza con mayor prevalencia en los blancos, alteración vesical e intestinal, reflujo vesicoureteral y actividad sexual (Shaikh, 2015). Sin embargo, el paciente no presenta ninguna alteración anatómica en todo el tracto urinario ni en la estructura renal. El paciente ha presentado IVU recurrentes que se definen como 2 o más infecciones en 6 meses o 3 o más infecciones en un año (Hooton, 2014). Este paciente tiene como factor de riesgo principal de IVU la obstrucción urinaria es decir nefrolitiasis, la cual es una patología con una incidencia baja comparándola con los adultos sin predominio en el género.

La frecuencia de la composición de los cálculos en los niños es la siguiente (Smith, 2015):

Tabla # 2 Frecuencia de composición de cálculos en niños

Oxalato de Calcio	45-65%	Cistina	5%
Fosfato de Calcio	14-30%	Ácido Úrico	4%
Estruvita	13%	Mixto	4%

En niños con nefrolitiasis, un factor de riesgo se identifica en el 75-85% de casos. En la mayoría de niños, los cálculos renales se encuentran asociados a una anomalía metabólica, IVU, y/o anomalía en el tracto urinario o estructura renal.

En el paciente se realizó el examen de composición del cálculo renal obteniendo la siguiente información:

Tabla # 3 Características del cálculo urinario 22/09/2014

Peso: 41.8mg	Análisis Químico
Color: Café marrón	Reacción para carbonato: Negativo
Superficie: Irregular	Reacción para cistina: Negativo
Consistencia: Dura	Reacción para fosfato: Negativo
Composición: Ácido Úrico	Reacción para magnesio: Negativo
	Reacción para calcio: Negativo
	Reacción para amonio: Negativo
	Reacción para Ácido Úrico: Positivo
	Reacción para Oxalato: Negativo

Para comprender los diferentes desórdenes que afectan el metabolismo del ácido úrico y predisponen a nefrolitiasis es importante determinar de forma simultánea los niveles de ácido úrico en sangre y orina (Jiménez, 2010).

De esta forma se pueden determinar varios escenarios patológicos:

1. Hiperuricosuria e hiperuricemia
2. Hipouricosuria e hipouricemia
3. Hiperuricosuria e hipouricemia
4. Hipouricosuria e hiperuricemia

En el paciente se registraron valores de ácido úrico bajos tanto en orina como en sangre. La hipouricemia es arbitrariamente definida como una concentración de ácido úrico de menos de 2mg/dl y puede darse por una producción disminuida de ácido úrico, oxidación del ácido úrico debido a tratamientos con uricasa, o disminución en la reabsorción renal tubular (Mount, 2014). La hipouricemia junto a la baja excreción de ácido úrico en orina puede ver en varios trastornos hereditarios de la síntesis y catabolismo de las purinas.

Sumado al cuadro de la paciente se encontró niveles altos de fosfato en sangre, lo cuales pueden darse en cuatro circunstancias que incluyen: una carga de fosfato aguda, una salida aguda de fosfato extracelular, enfermedad renal aguda o crónica y un incremento primario en la reabsorción tubular de fosfato (Stubbs, 2015). Además, de esta alteración el paciente presenta niveles bajos de calcio en la orina el cual puede observarse en patologías como hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo, raquitismo, hipotiroidismo, esteatorrea y nefrosis (Foley, 2010).

El manejo del paciente ha sido en base a antibioticoterapia para las infecciones recurrentes y la extracción del cálculo para los episodios de nefrolitiasis. Sin embargo, el cuadro clínico es recurrente y frecuente, por lo que se ha planteado varias incógnitas e hipótesis para poder reconocer la causa de esta recurrencia teniendo en cuenta la hipouricemia, hipouricosuria y cálculos a base de ácido úrico.

5. Diagnóstico Diferencial

En este paciente con hipouricemia e hipouricosuria se debe investigar trastornos hereditarios que incluyen deficiencias enzimáticas en la ruta catabólica de las purinas en las que se encuentra la deficiencia de fosforilasa de nucleótido de purina, xantineria

hereditaria y trastornos adquiridos como una alteración tubular renal. Además, por presentar hiperfosfatemia asociada a hipocalciuria, se sospechó de hipoparatiroidismo.

5.1. Deficiencia de fosforilasa de nucleótido de purinas (PNP).

La deficiencia de PNP es una inmunodeficiencia autosómica recesiva rara que se caracteriza por una inmunodeficiencia combinada progresiva y sintomatología neurológica que incluye ataxia, retraso en el desarrollo psicomotor y espasticidad (Rubinstein, 2014).

La deficiencia de PNP constituye cerca del 1-2% de todas las inmunodeficiencias combinadas y ha sido reportada en menos de 50 pacientes. Esta deficiencia es causada por mutaciones en el gen PNP (MIM # 164050) a nivel de 14q13.1. En esta deficiencia existe algunos metabolitos que podemos encontrar elevados incluyendo desoxiguanosina y desoxiinosina los cuales son tóxicos, especialmente el trifosfato de desoxiguanosina, para las células T (Rubinstein, 2014).

Los pacientes afectados se presentan con infecciones bacterianas, virales e infecciones oportunistas. Dentro de estas infecciones, las más comunes son las infecciones sinopulmonares, pero también puede haber abscesos hepáticos y linfadenitis. Los pacientes presentan una variedad de síntomas neurológicos incluyendo retraso psicomotor, espasticidad muscular, ataxia y un síndrome de desequilibrio con signos piramidales. Además, los pacientes presentan falla del medro y existe una incidencia incrementada de trastornos autoinmunes incluyendo anemia hemolítica, trombocitopenia, tiroiditis, lupus eritematoso sistémico, vasculitis cerebral y colangitis esclerosante (Rubinstein, 2014).

La actividad de la enzima PNP puede ser vista en eritrocitos, leucocitos y fibroblastos. Además, niveles bajos de ácido úrico son característicos. Los pacientes afectados presentan linfopenia con células T bajas pero células B normales (Rubinstein, 2014) .

El diagnóstico puede ser sospechado en pacientes con infecciones recurrentes, falla del medro, y síntomas neurológicos. Dentro de los exámenes de laboratorio en estos pacientes se debe incluir recuento de células T, evaluación de la función de células T, y nivel de ácido úrico en sangre. No existen otras patologías con una presentación clínica similar que tengan hipouricemia asociada con deficiencia de células T (Rubinstein, 2014).

El único tratamiento curativo para la deficiencia de PNP es el trasplante de células madres hematopoyéticas preferiblemente con antígenos de leucocitos humanos (HLA) emparejados o idénticos. Además, estos pacientes necesitan drogas inmunosupresoras previo al trasplante debido a la función inmune residual. Sin un trasplante exitoso, los pacientes usualmente mueren dentro de la primera y segunda década de la vida debido a la recurrencia de infecciones (Rubinstein, 2014).

5.2. Xantinuria hereditaria.

La xantinuria hereditaria fue descrita por primera vez en 1954 por Dent y Philpot y se caracteriza por una excreción de cantidades abundantes de xantina en la orina y tendencia a la formación de cálculos de xantina. El ácido úrico se encuentra marcadamente disminuido en sangre y orina. Dos formas de xantinuria han sido reconocidas.

En la xantinuria tipo I existe deficiencia aislada de la enzima xantina deshidrogenasa, y en el tipo II existe deficiencia de xantina deshidrogenasa y oxidasa de aldehído. Los pacientes con xantinuria tipo I pueden metabolizar alopurinol, mientras que los pacientes con

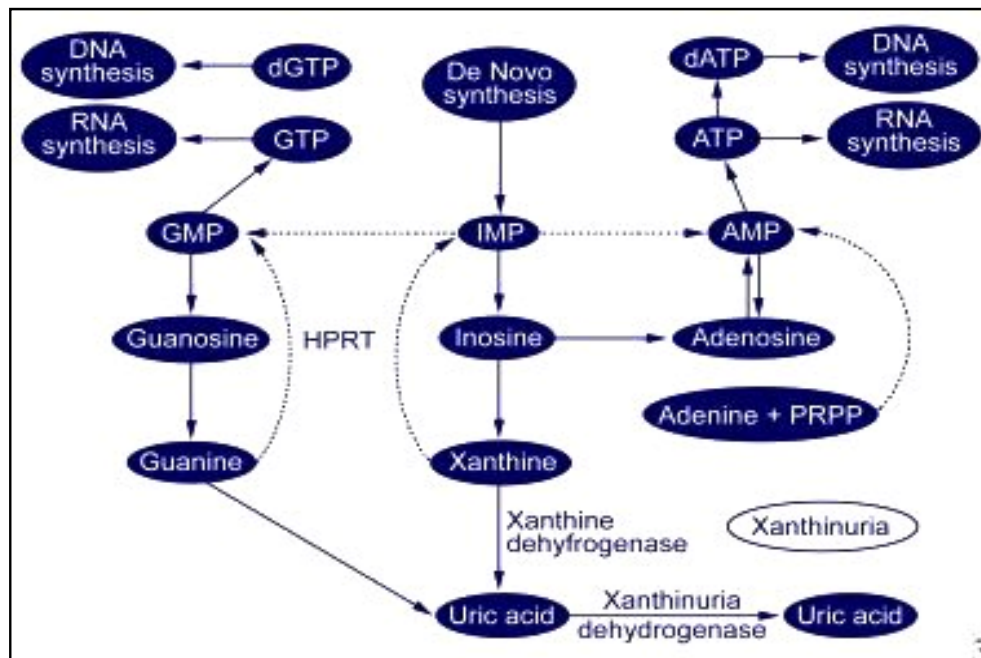
xantinuria no lo pueden hacer. La xantinuria también puede ocurrir en la deficiencia de cofactor molibdeno (McKusick, 2001).

La verdadera incidencia de la xantinuria es desconocida debido a que raramente es reportada. Algunas encuestas sugieren una incidencia de 1 caso por 6000 a 1 caso por 69000 personas. La distribución de pacientes con xantinuria tipo I y II es similar y afecta más a hombres. La mayoría de casos han sido reportados en los países mediterráneos y de medio oriente, teniendo una mayor incidencia en niños menores de 10 años (McKusick, 2001).

Los órganos afectados en la xantinuria son principalmente los riñones y en un grado menor, el músculo esquelético y las articulaciones. La alta tasa de aclaramiento renal y la baja solubilidad en orina crean un ambiente favorable para la cristalización en la orina siendo la urolitiasis la manifestación clínica más frecuente llevando a complicaciones renales que incluyen falla renal aguda y crónica (Fathallah, 2015).

La enzima xantina deshidrogenasa es la enzima responsable de la degradación de hipoxantina y xantina a ácido úrico. La deficiencia de esta enzima da como resultado una acumulación en plasma y un exceso de excreción de xantina insoluble, la cual puede llevar a artropatía, miopatía, nefropatía por cristales, urolitiasis o falla renal. La hipoxantina no se acumula en un grado apreciable debido a que es reciclada mediante una ruta de recuperación dada por la enzima hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT). La xantina continúa acumulándose, a pesar del reciclaje de hipoxantina, debido al metabolismo de guanina a xantina por la enzima guanasa (Fathallah, 2015). A continuación se presenta un gráfico del metabolismo de las purinas.

Figura #1 Vía metabólica de las purinas



Además de las manifestaciones renales, existen manifestaciones clínicas poco frecuentes de miopatía y artropatía que han sido descritas en pacientes de mayor edad. Estas manifestaciones musculares incluyen dolores, calambres y espasticidad muscular, y son ocasionados por la acumulación de cristales de xantina e hipoxantina en el músculo. La artropatía ha sido demostrada en animales y aunque no ha sido demostrada claramente en humanos, manifestaciones como artritis y artralgia son ocasionadas por la deposición de cristales de xantina en las articulaciones (Fathallah, 2015).

Los síntomas que presentan los pacientes afectados no son específicos y se relacionan a la deposición de cristales en los diversos órganos descritos. El paciente afectado puede manifestarse con hematuria micro o macroscópica, poliuria, dolor abdominal, o síntomas de una IVU. Además, puede haber con baja frecuencia dolores musculares o articulares. Los pacientes presentan falla del medro y tienen niveles extremadamente bajos de ácido úrico en sangre (Fathallah, 2015).

Los exámenes de laboratorio que sugieren el diagnóstico de xantínuria incluyen un cálculo radiotransparente, niveles bajos de ácido úrico o nefropatía por cristales de etiología indeterminada. Si el diagnóstico de xantínuria es sospechado se debe determinar con precisión el nivel de xantina e hipoxantina con una razón aproximada de 4:1 (Fathallah, 2015).

Se emplea biopsia de la mucosa de yeyuno, duodeno o hígado para determinar la deficiencia de xantina deshidrogenasa en tejido, aunque no es necesaria para el diagnóstico de xantínuria (Fathallah, 2015).

Para distinguir entre xantínuria tipo I y xantínuria tipo II se realiza el reto del alopurinol. Aunque no existen guías específicas para el reto, generalmente se mide oxipurinol en una muestra de orina de 24 horas con una dosis estándar previa de alopurinol por 3 a 5 días. Los pacientes con xantínuria tipo I pueden metabolizar alopurinol, mientras que los pacientes con xantínuria no lo pueden hacer como se explicó previamente (Fathallah, 2015).

No existen terapias específicas disponibles para el tratamiento de xantínuria. Sin embargo, se recomiendan algunas medidas como una toma alta de fluidos sobretodo en la noche para evitar una concentración alta de orina en la mañana, prevenir la deshidratación con una adecuada y constante toma de líquidos, una dieta baja en purinas como queso, huevos, granos, frutas, nueces y la mayoría de vegetales, evitar alimentos con alto contenido de purinas como res, cerdo, aves, mariscos, hígado, riñones y corazón, así como frijoles, arvejas, espinaca y lentejas. No existen medicamentos disponibles que reduzcan la producción de xantina. (Fathallah, 2015).

5.2.1. Deficiencia de cofactor molibdeno.

La deficiencia del cofactor molibdeno es un trastorno metabólico autosómico recesivo raro con presentación temprana en la infancia caracterizada por mala alimentación, convulsiones intratables, retardo psicomotor y mental severo. Anormalidades bioquímicas características incluyen bajo ácido úrico en sangre y niveles incrementados de sulfato en orina debido a una deficiencia enzimática combinada de xantina deshidrogenada y oxidada de sulfato, las cuales usan a molibdeno como cofactor (Kniffin, 2013).

A nivel mundial solamente se han reportado 50 casos. En la mayoría de casos el trastorno es fatal en la infancia afectando por igual a ambos géneros (Kniffin, 2013).

La presentación clínica incluye convulsiones intratables en los primeros días o semanas de vida y un tono anormal. Los pacientes afectados presentan problemas en la alimentación y tienen retardo mental severo. Además, presentan un fenotipo caracterizado por un diámetro bifrontal estrecho y ojos hundidos (Kniffin, 2013).

Para el diagnóstico es esencial la confirmación de tiosulfato en orina. El ácido úrico en sangre se encuentra típicamente disminuido, y existe niveles de lactado y piruvato elevados, aunque esta elevación no es específica de la enfermedad. Además, existe niveles urinarios elevados de xantina e hipoxantina (Georgianne, 2014).

No existen tratamientos médicos que mejoren la condición del paciente afectado. Sin embargo, algunos pacientes demuestran cierto beneficio clínico de una dieta restringida de cisteína y metionina. Cuando existe sospecha clínica de esta enfermedad, es importante informar a los padres o cuidadores del paciente sobre el mal pronóstico de esta enfermedad (Georgianne, 2014).

5.3 Acidosis renal tubular.

En niños, la acidosis renal tubular (ART) es dada por un defecto adquirido o heredado que afecta la habilidad renal de absorber bicarbonato filtrado o excretar amoníaco (Matoo, 2015).

Existen 4 subgrupos de ART que incluyen:

1. ART distal (tipo1)
2. ART proximal (tipo2)
3. Mixta (tipo3)
4. Hipoaldosteronismo (tipo4)

Las formas más prevalentes son la ART distal y proximal

5.3.1. Acidosis renal distal (Tipo 1).

La ART distal se da por una alteración en la secreción distal de ácido que da como resultado una inhabilidad en la excreción de la carga ácida diaria. Dentro de la etiología, ésta puede dividirse en causas genéticas y adquiridas (Matoo, 2015).

Dentro de las causas genéticas se incluyen mutaciones de genes que codifican el intercambiador de cloro-bicarbonato o subunidades de la bomba H-ATPasa.

ART distal dominante.- En esta ART existe mutaciones en el gen SLC4A1 localizado en el cromosoma 17q21-q22, el cual codifica el intercambiador de cloro-bicarbonato. Los pacientes afectados con esta mutación tienen una acidosis leve comparándola con la enfermedad recesiva y se presenta en un periodo tardío en la vida. Los pacientes tienen

asociado hipercalciuria, nefrolitiasis o nefrocalcinosis, osteomalacia y eritrocitosis (Matoo, 2015).

ART distal recesiva con pérdida de la audición.- Los pacientes afectados presentan mutaciones en el gen ATP6V1B1, el cual codifica la subunidad β de la bomba H-ATPasa en el cromosoma 2p13. Este gen es expresado en la células intercaladas del túbulo renal distal, cóclea, y del tracto genital masculino. Los pacientes no tratados desarrollan acidosis metabólica severa con bajo crecimiento, raquitismo, nefrocalcinosis durante la infancia. Además, estos pacientes típicamente desarrollan pérdida de la audición neurosensorial que empieza en la infancia (Matoo, 2015).

ART distal recesiva sin pérdida de la audición.- Pacientes afectos presentan mutaciones en el gen ATP6V0A4 localizado en el cromosoma 7q33-q34, el cual codifica la subunidad α de la bomba H-ATPasa. Estos pacientes desarrollan ART sin pérdida de la audición y presentan acidosis metabólica asociada a falla del medro, raquitismo y nefrocalcinosis (Matoo, 2015).

Dentro de las causas adquiridas de ART en niños se encuentran medicamentos como la amfotericina B y litio, trastornos autoinmunes que no son frecuentes e incluyen el síndrome Sjögren y lupus sistémico eritematoso, y uropatía obstructiva debido a la reabsorción disminuida de sodio (Matoo, 2015).

Las manifestaciones clínicas de la ART varían dependiendo de la causa subyacente. La forma recesiva usualmente se presenta en la infancia y se asocia con manifestaciones clínicas severas que incluyen: acidosis hiperclorémica severa, hipocalcemia de moderada a severa, nefrocalcinosis, vómito, deshidratación, falla del medro, raquitismo y en algunos casos pérdida bilateral de la audición neurosensorial.

En comparación con la ART distal recesiva, la ART distal dominante se asocia con manifestaciones clínicas leves y tiene una presentación tardía en la vida.

5.3.2. Acidosis renal proximal (Tipo 2)

La ART proximal es causada por una reducción en la capacidad de reabsorción de bicarbonato dando como resultado un bicarbonato en plasma bajo. La ART proximal puede presentarse como un defecto tubular aislado o como componente de un trastorno tubular proximal generalizado llamado síndrome de Fanconi (Matoo, 2015).

5.3.2.1 Acidosis proximal aislada.

En los niños la ART proximal aislada es un trastorno raro y usualmente se debe a un trastorno hereditario o un trastorno transitorio

ART proximal transitoria.- Estos infantes tienen una capacidad disminuida de unir bicarbonato sin una causa identificable o evidencia de una anomalía renal. Los pacientes usualmente se presentan con síntomas de taquipnea, falla del medro, vómito recurrente y mala alimentación. Se puede utilizar terapia alcalina para la resolución de los síntomas y esta terapia puede ser discontinuada después de varios años sin recurrencia (Matoo, 2015).

ART proximal recesiva.- A este tipo de ART se le asocia mutaciones en el gen SLC4A4, el cual codifica el cotransportador de sodio-bicarbonato. Este trastorno ha sido reportado en Europa y Japón y se presenta con una severa acidosis metabólica hipocalcémica hiperclorémica, falla del medro y anomalías oculares incluyendo glaucoma, cataratas y queratopatía de bandas. Características adicionales incluyen defectos en el esmalte de

los dientes permanentes, alteración psicomotora y cognitiva, y opacificación de los ganglios basales (Matoo, 2015).

ART proximal dominante.- Solamente se han reportado pocos casos de este trastorno, cuya manifestaciones son limitadas a talla baja y acidosis metabólica. No hay evidencia de enfermedad de los huesos o hipercalciuria y no se han estudiado los posibles genes involucrados (Matoo, 2015).

5.3.2.2 Síndrome de Fanconi,

Este síndrome se caracteriza por una hipofosfatemia, fosfaturia, glucosuria renal, aminoaciduria, proteinuria tubular y ART proximal. Dentro de la etiología del síndrome de Fanconi se incluyen causas hereditarias y causas adquiridas. Las condiciones genéticas asociadas a este síndrome incluyen la enfermedad de Dent, cistinosis, tirosinemia tipo 1, galactosemia, enfermedad de Wilson, síndrome de Lowe, intolerancia hereditaria a la fructosa, miopatías mitocondriales. Dentro de las causas adquiridas están los medicamentos que incluyen aminoglucósidos, cisplatino, ifosfamida y ácido valproico, y metales pesados incluyendo plomo, mercurio y cadmio (Matoo, 2015).

En los niños afectados, la manifestación clínica más común de este síndrome es la falla del medro, y episodios de hipovolemia debido a poliuria causada por una habilidad alterada de concentración urinaria acompañado de polidipsia. Además, con frecuencia los niños afectados pueden presentar anormalidades óseas incluyendo raquitismo y osteomalacia (Matoo, 2015).

El tratamiento de un niño con síndrome de Fanconi consiste principalmente en el reemplazo de las sustancias perdidas en la orina (Fathallah, 2015).

5.3.3 Acidosis renal mixta (Tipo 3).

Este tipo de ART es un trastorno autosómico recesivo que posee características de la ART proximal y distal. Es causado por mutaciones en el gen de anhidrasa carbónica II localizado en el cromosoma 8q22.

Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran una ART mixta, osteoporosis, calcificación cerebral y retardo mental. Este grupo de hallazgos es referido como el síndrome de Guibaud-Vainsel. Otras manifestaciones clínicas incluyen fracturas óseas, falla del medro, dimorfismo facial, pérdida de la audición y visión (Matoo, 2015).

5.3.4 Hipoaldosteronismo (Tipo 4).

El hipoaldosteronismo es infrecuente en niños y es causado por una deficiencia de aldosterona o una resistencia tubular a la acción de la aldosterona, caracterizado por hipercalemia y acidosis leve.

En los niños, la causa más común de hipoaldosteronismo es debido a medicamentos que alteran la función o liberación de aldosterona. Dentro de estos medicamentos se encuentran heparina, AINEs, inhibidores de la angiotensina, inhibidores de la calcineurina y diuréticos ahorradores de potasio. Además el hipoaldosteronismo puede presentarse en trastornos como insuficiencia adrenal congénita, deficiencia de la sintasa de aldosterona y en el síndrome de Gordon (Matoo, 2015).

5.4 Hipoparatiroidismo.

El hipoparatiroidismo ocurre cuando existe destrucción de las glándulas paratiroides, un desarrollo anormal de las glándulas paratiroides, alteración en la producción de la hormona paratiroidea (PTH), o una alteración de la acción de la PTH. La PTH es una de las

hormonas que regulan el calcio sérico junto a la vitamina D mediante efectos directos sobre el hueso y el riñón o efectos indirectos sobre el tracto gastrointestinal, y cuando existe una secreción insuficiente se desarrolla hipocalcemia (Goltzman, 2015).

La hipocalcemia se refiere a una reducción del calcio ionizado sérico, debido a que condiciones como una concentración anormal de albúmina, pH extremos o por transfusiones sanguíneas alteran la concentración del calcio total sin afectar el calcio ionizado. El calcio ionizado bajo es consecuencia de una disminución de la entrada de calcio en la circulación en condiciones como una malabsorción gastrointestinal o reabsorción disminuida de hueso. También puede haber hipocalcemia por una pérdida incrementada de calcio ionizado de la circulación como deposición en tejidos, pérdidas urinarias o una unión incrementada de calcio en el suero (Carpenter, 2015).

El hipoparatiroidismo se asocia con una variedad de manifestaciones clínicas que pueden ser leves o severos y depende del tiempo de desarrollo de la hipocalcemia. De esta forma, manifestaciones agudas incluyen tetina manifestada como adormecimiento perioral, parestesias de miembros, calambres musculares, laringoespasma, convulsiones generalizadas. Los hallazgos físicos clásicos con este trastorno incluyen los signos de Trousseau y de Chvostek. Síntomas cardiovasculares incluyen un intervalo QT prolongado, hipotensión, falla cardíaca y arritmias. Características de hipocalcemia crónica incluyen calcificación de los ganglios basales, cataratas, anormalidades dentales y piel seca (Carpenter, 2015).

El hallazgo bioquímico en pacientes con hipoparatiroidismo es la hipocalcemia con una PTH baja. Además, la mayoría de pacientes presentan hiperfosfatemia y niveles normales de 25-hidroxivitamina D, niveles normales o bajos de 1,25-dihidroxivitamina D, y niveles

normales de magnesio y creatinina. A pesar de que la hipocalciuria es una característica de los estados hipocalcémicos debido a una carga filtrada disminuida, la excreción urinaria de calcio es relativamente alta en los pacientes con hipoparatiroidismo debido a la pérdida del efecto de la PTH en la reabsorción tubular de calcio. En contraste con la excreción alta de calcio, la pérdida del efecto inhibitorio de la PTH en la reabsorción de fósforo puede resultar en una excreción de fósforo disminuida. Además, estos pacientes tienen tendencia a la nefrolitiasis (Carpenter, 2015).

6. Exámenes realizados en el paciente

El paciente desde los 8 meses de edad ha presentado varios episodios de IVU recurrentes, las cuales han sido identificadas mediante un elemental microscópico de orina (EMO) y biometría hemática (BH). Esta paciente fue hospitalizada varias ocasiones por presentar infecciones severas. Se presenta a continuación, el EMO que se obtuvo durante estas hospitalizaciones. La BH en cada hospitalización demostró solamente leucocitosis.

Tabla # 4 Urianálisis 23/06/2013

EMO	
COLOR	AMARILLO
ASPECTO	LIG. TURBIO
DENSIDAD	1.01
pH ORINA	6.0
LEUCO ESTERASA	++
NITRITOS	NEGATIVO
PROTEINAS	NEGATIVO
GLUCOSA ORINA	NEGATIVO
CUERPOS CETONICOS	NEGATIVO
UROBILINOGENO	NEGATIVO
BILIRRUBINAS	NEGATIVO
SANGRE	NEGATIVO
CELULAS ALTAS	0-1 /campo
CELULAS BAJAS	2-4 /campo
PIOCITOS	20-30 /campo
BACTERIAS	+
CILINDROS	-
CRISTALES	-
OBSERVACIONES	-
GRAM DE GOTA FRESCA	MUESTRA: ORINA PARCIAL COCOS GRAM NEGATIVOS: OCASIONALES
MICROBIOLOGIA	
UROCULTIVO	
RECuento DE COLONIAS	1.000 UFC/mL
MICROORGANISMO IDENTIFICADO	KLEBSIELLA OXYTOCA BLEE MULTISENSIBLE

Tabla # 5 Urianálisis 12/09/2014

EMO	
COLOR	AMARILLO
ASPECTO	TURBIO
DENSIDAD	1.005
pH ORINA	6.0
LEUCO ESTERASA	+++
NITRITOS	POSITIVO
PROTEINAS	TRAZAS
GLUCOSA ORINA	NEGATIVO
CUERPOS CETONICOS	NEGATIVO
UROBILINOGENO	NEGATIVO
BILIRRUBINAS	NEGATIVO
SANGRE	+
CELULAS ALTAS	0-1 /campo
CELULAS BAJAS	0-1 /campo
PIOCITOS	LLENO /campo
BACTERIAS	++
CILINDROS	-
CRISTALES	-
OBSERVACIONES	-
GRAM DE GOTA FRESCA	MUESTRA: ORINA PARCIAL BACIOS GRAM NEGATIVOS: 6-10 /CAMPO
MICROBIOLOGIA	
UROCULTIVO	
RECUESTO DE COLONIAS	100.000 UFC/mL
MICROORGANISMO IDENTIFICADO	PSEUDOMONAS AERUGINOSA MULTISENSIBLE

Tabla # 6 Urianálisis 06/04/2015

EMO	
COLOR	AMARILLO
ASPECTO	LIG. TURBIO
DENSIDAD	1.005
pH ORINA	8.0
LEUCO ESTERASA	NEGATIVO
NITRITOS	POSITIVO
PROTEINAS	NEGATIVO
GLUCOSA ORINA	NEGATIVO
CUERPOS CETONICOS	NEGATIVO
UROBILINOGENO	NEGATIVO
BILIRRUBINAS	NEGATIVO
SANGRE	NEGATIVO
CELULAS ALTAS	0-1 /campo
CELULAS BAJAS	1-2 /campo
PIOCITOS	2-4 /campo
BACTERIAS	+
CILINDROS	-
CRISTALES	-
OBSERVACIONES	-
GRAM DE GOTA FRESCA	MUESTRA: ORINA PARCIAL BACIOS GRAM NEGATIVOS: 1-2 /CAMPO
MICROBIOLOGIA	
UROCULTIVO	
RECuento DE COLONIAS	100.000 UFC/mL
MICROORGANISMO IDENTIFICADO	ESCHERICHIA COLI BLEE MULTISENSIBLE

El paciente en cada episodio de nefrolitiasis presentaba imágenes radiotransparentes que sugerían cálculos de ácido úrico (Fathallah, 2015).

De esta forma se realizó el análisis químico del cálculo obteniéndose una reacción positiva para ácido úrico, por lo cual se determinó los niveles de ácido úrico en sangre y orina por varias ocasiones con los siguientes resultados:

Tabla # 7 Resultados de Ácido Úrico en sangre

Fecha	28/09/2013	24/04/2014	27/05/2014	23/09/2014	29/09/2014	30/09/2014	18/10/2014	15/11/2014	5/01/2015	19/03/2015	26/06/2015
Ácido Úrico (N 2.5-6.2)	0.50	0.50	0.50	< 0.5	< 0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50

Tabla # 8 Resultados de Ácido Úrico en orina

Fecha	24/04/2014	18/10/2014	10/9/2014	23/09/2014	26/09/2014	29/09/2014	2/10/2014
Ácido Úrico en orina (N 37-92)	5.50	0.40	5.50	5.50	0.70	0.40	5.50

La paciente en todos los exámenes realizados tanto de sangre como de orina presenta niveles bajos de ácido úrico. Es decir, la paciente presenta un cuadro de hipouricemia más hipouricosuria. Antes, de presentar los resultados de exámenes especiales, es importante conocer la función renal del paciente y otros datos de importancia relevantes.

En la siguiente tabla, se presenta la función renal del paciente, que a pesar de haber tenido varios episodios de nefrolitiasis y varias intervenciones quirúrgicas, nunca presentó falla renal aguda definida como un aumento de ≥ 0.3 mg/dL el valor de creatinina sérica dentro de 48 horas, un incremento de ≥ 1.5 veces el valor de la creatinina de base que ocurra dentro de 7 días o un volumen urinario de < 0.5 ml/kg/h por 6 horas (Palevsky, 2015).

Tabla # 9 Resultados de creatinina, urea y BUN

Fecha	28/09/2013	24/04/2014	27/05/2014	10/9/2014	23/09/2014	29/09/2014	18/10/2014	15/11/2014	10/2/2015	6/4/2015	26/06/2015
Creatinina (NO.25-2.75)	0.21	0.30	0.30	0.47	0.33	0.30	0.20	0.31	0.30	0.40	0.30
Urea (N10-50)		21	33	9	31.1	23	24	18.2	20	22	
Nitrógeno Ureico (N5-22)		10	15	4	15	11	11	9	9	10	

El paciente presenta una función hepática normal, con valores de TGO, TGP, tiempos de coagulación, proteínas, colesterol, triglicéridos y Gamma GT dentro de parámetros normales, sin embargo presenta una fosfatasa alcalina elevada durante una de sus hospitalizaciones presentada en la siguiente tabla.

Tabla # 10 Resultado de fosfatasa alcalina

Fecha	02/09/2014	23/09/2014	29/09/2014	02/10/2014
Fosfatasa alcalina (38-126 U/L)	2202.0	457	343	281

En el paciente se determinó los valores de electrolitos tanto en sangre como en orina, presentándose una hiperfosfatemia constante en todos los exámenes asociada a hipocalciuria y bajos niveles de cloro en orina, resultados que también fueron constantes. En comparación con los niveles de electrolitos en sangre que se mantienen normales a excepción del fósforo, los electrolitos en orina presentan variación con niveles bajos y normales en varias tomas como se puede observar en las tablas presentadas a continuación.

Tabla # 11 Resultados de electrolitos en sangre

Fecha	27/05/2014	10/9/2014	23/09/2014	29/09/2014	2/10/2014	18/10/2014	15/11/2014	5/1/2015	10/2/2015	19/03/2015	6/4/2015	26/06/2015
Fosforo (N 3-6.50)		6.50	8.30	8.10	7.50	7.30	7.50	6.70	7.10	6.60		7.10
Na (N132-145)	143	138		144			139		136		142	
K (N3.1.-5.1)	4.8	3.9		4.7			4.2		4.2		3.8	
Cl (N 98-110)	108	108		108			97.10		107		105	
Mg (N 1.65-2.30)		2.20										
Ca (N 8.4-10.8)	10.10			10.5	10.2		10.8	10	10.2	9.8		
Ca iónico (1.12-1.35)				1.20		1.22						

Tabla # 12 Resultados de electrolitos en orina

Fecha	24/04/2014	27/05/2014	29/09/2014	15/11/2014	5/1/2015	10/2/2015	19/03/2015	26/06/2015
Calcio en orina parcial (N6.7-21.3)	1	1	1	1	1	1	1	1.6
Na en orina parcial (N40-220)	29	43	56	88	12	36	21	49
K en orina (N25-120)	27.1	13	29	33	11	30	19	31
Cl en orina (N110-250)	27	30	44			27	23	
P en orina parcial (N40-136)					23.40	44	20.30	

En los exámenes del paciente se encontraron dos tomas de gasometrías arteriales dentro de parámetros normales. Además, se realizó un cariotipo el cual no reportó ninguna anomalía.

A continuación se presenta una tabla con estudios especiales, en el cual se descarta hipoparatiroidismo y se evidencia una elevación de xantina e hipoxantina en orina estableciendo el diagnóstico de xantínuria.

Tabla # 13 Resultados de exámenes especiales

Fecha	23/09/2014	29/09/2014	20/10/2014
Vitamina D 25-Hidroxi en suero (N20-50ng/ml)	22.6	18.9	
Hormona paratiroidea (N11-67 pg/ml) plasma (N16-87pg/ml) suero		18.8	
Citrato en orina (N170-1266 mg/24h)		91	
Creatinuria (3-8 años 0.11-0.68g/24h)		0.24	
Oxalatos en orina (N9.7-40.5 mg/24h)		7	
Cistina en orina (N10-100mg/24h)		< 5	
Xantinas e hipoxantinas en orina de 24horas (hipoxantina N20-100umol/24h xantina N20-60 umol/24h)			Xantina: 860 Hipoxantina: 115

7. Diagnóstico final y discusión

Se trata de un paciente femenino de 3 años 5 meses de edad que desde los 8 meses presenta varios episodios de infecciones de vías urinarias asociado a nefrolitiasis, sin

ninguna alteración anatómica y con un fenotipo característico a pesar de tener un cariotipo normal. El paciente tiene como factor de riesgo principal de IVU la obstrucción urinaria causada por la recurrencia de nefrolitiasis a base de ácido úrico. Sin embargo, al determinar los valores de ácido úrico en sangre y orina por varias ocasiones, se encontró en todas las mediciones bajos niveles tanto en sangre como en orina. En una paciente con hipouricemia e hipouricosuria, se deben sospechar trastornos del catabolismo de las purina que incluyen una deficiencia de fosforilasa de nucleótidos de purina que se caracteriza por inmunodeficiencia combinada progresiva y sintomatología neurológica que incluye ataxia, retraso en el desarrollo psicomotor y espasticidad, sintomatología que no presenta el paciente por lo cual fue descartada. El paciente durante los episodios de nefrolitiasis se presenta con los síntomas característicos de litiasis que incluyen dolor en flancos, hematuria macroscópica, disuria y urgencia (Smith, 2015). Además de estos síntomas que presenta el paciente, se evidencia niveles bajos de ácido úrico, una de las características de la xantinuria. La función renal del paciente no se encuentra afectada en ningún momento de sus hospitalizaciones. Como se presenta en la tabla de estudios especiales en la paciente se observa un nivel de xantina en orina de 860 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (N 20-60 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) y de hipoxantina de 115 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ (N 20-100 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) confirmando el diagnóstico de xantinuria. En el paciente no se realizó biopsia de mucosa de yeyuno, duodeno o hígado para determinar el diagnóstico de xantinuria. Tampoco se realizó el reto del alopurinol para determinar el tipo de xantinuria de la paciente. Sin embargo, ambos tipos presentan las mismas manifestaciones clínicas. Es importante realizarlo para aportar en la información de esta enfermedad, ya que solamente se han descrito aproximadamente 150 casos en todo el mundo (Sebesta, 2012). En Ecuador, no existe información sobre esta patología. Dentro de los casos reportados, Maynard et al.

describieron el caso de xantineria hereditaria en una niña Pakistaní de 3 años de edad y su hermana de 5 años. La primera padecía pielonefritis en fase terminal con un riñón derecho hidronefrótico y su hermana padecía de beta talasemia y era asintomática (Maynard, 1988). Gargah et al. reportaron dos casos, ambos con padres consanguíneos en niños de 8 y 5 años. El primero de ellos con hematuria macroscópica recurrente y el segundo con nefrectomía derecha por un riñón derecho no funcional. (Gargah, 2010). Roca et al. reportó un hombre de 80 años con xantineria hereditaria. Este paciente presentaba litiasis coraliforme del riñon izquierdo y antecedentes quirúrgicos en el mismo riñón a los 6 años. Además, padecía del síndrome de Ehlers-Danlos (Roca, 1992). Estos casos reportados se puede observar la diferencia de género, edades, enfermedades asociadas y consecuencias de la xantineria. En cuanto a la función hepática del paciente, durante una de sus hospitalizaciones presentó elevación marcada de la fosfatasa alcalina la cual puede elevarse en patologías óseas y hepáticas, aunque estas últimas se asocian con la elevación de otras enzimas hepáticas, lo que no presenta el paciente. Los niveles de fosfatasa alcalina en niños generalmente son altos debido a la actividad osteoblástica y frecuentemente presentan elevaciones marcadas transitorias en ausencia de una enfermedad hepática u ósea identificada (Friedman, 2015). La elevación de fosfatasa alcalina en el paciente coincide con la intervención quirúrgica de cadera, por lo que esto puede ser un factor contribuyente a esta elevación. Además, del diagnóstico de xantineria establecido por concentraciones elevadas de xantina e hipoxantina en orina, el paciente presenta niveles elevados de fosfato en sangre junto a niveles bajos de calcio en orina en todas las muestras tomadas. Dada la asociación de hiperfosfatemia más hipocalciuria se sospechó en hipoparatiroidismo. Sin embargo, en todos los exámenes realizados, el paciente no presenta hipocalcemia y la PTH se encuentra dentro de valores

normales, descartando de esta manera el diagnóstico sospechado de hipoparatiroidismo. En orina, el paciente presenta variación en cuanto a niveles de electrolitos, ya que en varias tomas se encontraron bajo o normales, con el calcio y cloro permaneciendo siempre bajos. En el paciente se realizaron gasometrías arteriales dando resultados normales y descartando cualquier tipo de acidosis renal. No está claro la causa de la hiperfosfatemia y las alteraciones electrolíticas en orina en esta paciente. De igual manera, algunas características fenotípicas no pueden ser explicadas en un sólo termino y tampoco se puede descartar la posibilidad que todas estas alteraciones estén asociadas entre sí.

8. Tratamiento

El tratamiento de la paciente ha sido a base de antibioticoterapia para las infecciones recurrentes y litotripsias para los episodios de nefrolitiasis. De esta manera la paciente ha recibido:

Junio 2013 (IVU por *Klebsiella Oxytoca* BLEE): Amikacina 150mg IV QD por 6 días, ceftriaxona 500mg IV c/12h por 4 días, TMP SMX 40mg VO c/12h por 7 días.

Septiembre 2014 (IVU por *Pseudomona Aeuroginosa*): Cefalexina 250mg VO c/12h por 4 días, cefuroxima 625mg IV por 4 días, amikacina 60mg IV c/8h por 6 días, ceftriaxona 60mg IV c/12h por 3 días, imipenem 250mg IV c/6h por 14 días, meropenem 280mg IV c/8h por 10 días. Al alta fosfomicina 250mg VO TID por 7 días, nitrofurantoina 25mg VO QD, citrato de potasio, hidroxido de aluminio, dieta baja en purinas e hidratación constante.

Abril 2015 (IVU por *E Coli* BLEE): Ceftriaxona 750mg IV c/12h por 7 días, Amikacina 225mg IV QD por 11 días. Al alta nitrofurantoina 30mg VO QD, dieta baja en purinas e hidratación constante.

Se recomienda profilaxis antibiótica en niños sin reflujo vesicoureteral con IVUs recurrentes con TMP SMX 2mg TMP/kg en dosis diaria única o nitrofurantoína 1 a 2 mg/kg como dosis diaria única por seis meses. La terapia profiláctica puede ser descontinuada si no hay infecciones durante el período de profilaxis (Shaikh, 2015).

En el tratamiento de hiperfosfatemia se debe incluir limitación de la toma de fosfato en alimentos como carnes, nueces, comidas procesadas y comidas con alto contenido proteico. Además, se puede hacer uso de quelantes de fosfato a base de aluminio o calcio y forzar diuresis con diuréticos como furosemida o bumetanida (Lederer, 2014).

Finalmente, para el tratamiento de xantinuria no existen terapias específicas disponibles. Sin embargo, se recomiendan algunas medidas como una toma alta de fluidos, prevenir la deshidratación, y una dieta baja en purinas.

REFERENCIAS

- Shaikh, Nader. (2015). Urinary tract infections in children: Epidemiology and risk factors.
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/urinary-tract-infections-in-children-epidemiology-and-risk-factors?source=search_result&search=uti+pediátrica&selectedTitle=2%7E150
- Hooton, Thomas M. (2014). Recurrent urinary tract infection in women.
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/recurrent-urinary-tract-infection-in-women?source=see_link§ionName=Biologic+or+genetic+factors&anchor=H6#H6
- Smith, Jodi. (2015). Epidemiology of and risk factors for nephrolithiasis in children.
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/epidemiology-of-and-risk-factors-for-nephrolithiasis-in-children?source=see_link
- Jiménez, R. (2010). Hipouricemia tubular renal. Tubulopatías. Curso precongreso. XXXV Congreso Nacional de Nefrología Pediátrica. Sociedad de Pediatría de Asturias. VOL.50 N214.
- Mount, David B. (2014). Hypouricemia: Causes and clinical significance.
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypouricemia-causes-and-clinical-significance?source=search_result&search=hipouricemia&selectedTitle=1%7E30
- Stubbs, Jason. (2015). Overview of the causes and treatment of hyperphosphatemia.
<http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/overview-of-the-causes-and-treatment-of->

hyperphosphatemia?source=search_result&search=hiperfosfatemia&selectedTitle=1%7E150

Foley, Kevin et al. (2010). Urine Calcium: Laboratory Measurement an Clinical Utility.

Medscape. http://www.medscape.com/viewarticle/732914_3

Rubinstein, Arye. (2014). Purine nucleoside phosphorylase deficiency.

http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/purine-nucleoside-phosphorylase-deficiency?source=see_link

McKusick, Victor A et al. (2001). Xanthinuria, type I. OMIM.

<http://www.omim.org/entry/278300>

Fathallah, Sahar et al. (2015). Xanthinuria. Medscape.

<http://emedicine.medscape.com/article/984002-clinical>

Kniffin, Cassandra L. (2013). Molybdenum cofactor deficienicy, complementation group.

OMIM. <http://www.omim.org/entry/252150>

Georgianne, Arnold et al. (2014). Sulfite Oxidase Deficiency. Medscape.

<http://emedicine.medscape.com/article/949303-overview>

Matoo, Tej K. (2015). Etiology and clinical manifestations of renal tubular acidosis in

infants an children. [http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-children?source=search_result&search=acidosis+tubular+renal+en+pediatr%C3%A)

[and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-children?source=search_result&search=acidosis+tubular+renal+en+pediatr%C3%A)

[children?source=search_result&search=acidosis+tubular+renal+en+pediatr%C3%A](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-children?source=search_result&search=acidosis+tubular+renal+en+pediatr%C3%A)

[Da&selectedTitle=1%7E133](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-renal-tubular-acidosis-in-infants-and-children?source=search_result&search=acidosis+tubular+renal+en+pediatr%C3%A)

Fathallah, Sahar et al. (2015). Fanconi Syndrome. Medscape.

<http://emedicine.medscape.com/article/981774-treatment>

Goltzman, David. (2015). Hypoparathyroidism.

<http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoparathyroidism?source>

[=search_result&search=hipoparatiroidismo&selectedTitle=1%7E127](http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/hypoparathyroidism?source)

- Carpenter, Thomas. (2015) Etiology of hypocalcemia in infants and children.
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-infants-and-children?source=see_link
- Fathallah, Sahar et al. (2015) Uric Acid Stones. Medscape.
<http://emedicine.medscape.com/article/983759-overview>
- Palevsky, Paul. (2015). Definition of acute kidney injury (acute renal failure).
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/definition-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?source=search_result&search=acute+renal+failure&selectedTitle=3%7E150
- Smith, Jodi et al. (2015). Clinical features and diagnosis of nephrolithiasis in children.
http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-nephrolithiasis-in-children?source=search_result&search=nephrolithiasis&selectedTitle=5%7E150
- Sebesta, Iván et al. (2012). Xantinuria hereditaria. Orphanet.
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=3467
- Maynard, J., Benson, P. (1988). Hereditary xanthinuria in 2 Pakistani sisters: asymptomatic in one with beta-thalassemia but causing xanthine stone, obstructive uropathy and hypertension in the other. *J. Urol.* 139: 338-339
- Gargah T, Essid A, Labassi A, Hamzaoui M, Lakhoua MR. (2010). Xanthine urolithiasis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 21:328-31
- Roca, B., Calabuig, C., Sastre, J., Arenas, M. (1992). Hereditary xanthinuria and Ehlers-Danlos syndrome. *J. Inherit. Metab. Dis.* 15: 881-882
- Friedman, L. (2015). Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests. <http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function->

tests?source=search_result&search=fosfatasa+alcalina+elevada&selectedTitle=1%7E150

Shaikh, Nader et al. (2015). Urinary tract infections in children: Long-term management and prevention. http://www.uptodate.com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/urinary-tract-infections-in-children-long-term-management-and-prevention?source=search_result&search=recurrent+uti&selectedTitle=2%7E91

Lederer, E et al. (2014). Hyperphosphatemia. Medscape. <http://emedicine.medscape.com/article/241185-treatment#d11>

ANEXO A:

ESTE TRABAJO DE TITULACIÓN SE COMPLEMENTA CON UNA PRESENTACIÓN INTERACTIVA DEL CASO DISCUTIDO, QUE CONSTA DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS QUE REFORZARÁ LA INFORMACIÓN ADQUIRIDA MEDIANTE LA LECTURA DE ESTE DOCUMENTO