Tubulopatías

Mireia Aguirre Meñica[1], M.ª Isabel Luis Yanes[2]
[1]Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Cruces, Bizkaia.
[2]Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Aguirre Meñica M, Lus Yanes MI. Tubulopatías. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:155-76.

RESUMEN

Las tubulopatías engloban una serie de trastornos de índole hereditaria o adquirida que cursan con diferentes alteraciones iónicas. En función del segmento del túbulo donde se producen, podemos clasificarlas en las que alteran el túbulo proximal (glucosuria, aminoacidurias, fosfaturias, hipouricemia, acidosis tubular proximal tipo II o la que engloba a la mayor parte de ellas de manera compleja, el síndrome de Fanconi), las que afectan al asa de Henle y al túbulo distal (síndrome de Bartter, Gitelman y trastornos del magnesio) y las del túbulo colector (síndrome de Liddle, acidosis tubulares I y IV y diabetes insípida nefrogénica). El pronóstico es variable y el tratamiento precisa de reposición hidroelectrolítica en la mayoría y tratamientos específicos en algunos, pero siempre individualizado.

Tubulopathies

ABSTRACT

Tubulopathies comprise a series of disorders of a hereditary or acquired nature that present different ionic alterations. Depending on the segment of the tubule where they occur, we can classify them into those that alter the proximal tubule (glucosuria, aminoacidurias, phosphaturias, hypouricemia, proximal tubular acidosis type II or the one that encompasses most of them in a complex way, the syndrome of Fanconi), those that affect the loop of Henle and the distal tubule (Bartter syndrome, Gitelman and magnesium disorders), and those of the collecting tubule (Liddle syndrome, tubular acidosis I and IV and nephrogenic diabetes insipidus). The prognosis is variable and the treatment requires fluid and electrolyte replacement in the majority, some specific treatments, but always individualized

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

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

Dependiendo de la función tubular que se encuentre afectada, cada entidad tiene una edad de aparición, manifestaciones clínicas y analíticas, gravedad y pronóstico propios. Se pueden clasificar según la zona del túbulo afectada (**Tablas 1-3**) o según su mecanismo fisiopatológico (**Tabla 4**), que utilizaremos como estructura de este capítulo[1].

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

- Anamnesis: historia familiar (consanguinidad), antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y volumen de diuresis **(Tabla 5).**
- Exploración física: crecimiento y desarrollo (talla, peso, perímetro cefálico), presión arterial, exploración general, estado de hidratación, raquitismo, anomalías en órganos de los sentidos.
- Evaluación de la función renal:
  - Orina: inspección, tiras reactivas y sedimento.
  - Volumen urinario (orina de 24 horas o corregido por 100 ml de filtrado glomerular renal [FGR]).
  - Cálculo del filtrado glomerular renal.
  - Función tubular:
    - Excreciones fraccionales (EF) de bicarbonato, Na, K, Cl y ácido úrico. Tasa de reabsorción de fosfato (TRP).
    - Excreción de Ca, Mg, glucosa y proteínas de bajo peso molecular (calculada en orina de 24 horas o expresada en forma de cocientes urinarios).
    - Pruebas de estímulo: prueba de concentración con desmopresina. Pruebas de acidificación (pCO_2 urinaria máxima; pH urinario mínimo con estímulos de furosemida o $ClNH_4$). Sobrecarga hiposalina. Algunas pruebas actualmente en desuso por confirmación genética de la enfermedad.
  - Otras determinaciones (paratohormona [PTH] intacta, calcidiol, calcitriol, factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF23]).
- Otros estudios: ecografía renal, audiometría, examen oftalmológico y estudios genéticos pertinentes.

2. CLASIFICACIÓN DE LAS PRINCIPALES TUBULOPATÍAS SEGÚN SU MECANISMO FISIOPATOLÓGICO[2-4]

2.1. Trastornos complejos del túbulo proximal

2.1.1. Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi[1,3,4]

Con el término síndrome de De Toni-Debré-Fanconi (OMIM #134600) se designa cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea completa o parcial, e independientemente de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 1. Características de las principales tubulopatías localizadas en el túbulo proximal

Enfermedad	Herencia	Gen	OMIM	Proteína	Plasma	Orina	Otros
Glucosuria renal	AD, AR	*SLC5A2*	#233100	SGLT2	Glucosa normal	Glucosa ↑	
Cistinuria	AD, AR	*SLC3A1* *SLC7A9*	#220100	rBAT b(0,+)AT		Cistina ↑ Ornitina ↑ Lisina ↑ Arginina ↑	Litiasis de repetición
Hipouricemia renal	Tipo 1 AR Tipo 2 AR-AD	*SLC22A12* *SLCA9*	#220150 #612076	URAT1 GLUT9	Ac. úrico ↓ Ac. úrico↓↓	EFAc. úrico ↑ EFAc. úrico↑↑	
Raquitismo hipofosfatémico ligado a X	Dominante ligado a X	*PHEX*	#307800	FGF23	PO_4 ↓ 1-25$(OH)_2D_3$ normal o ↓ PTH normal	RTP ↓ TmP/GFR ↓	Fosfatasa alcalina ↑ FGF23 ↑
Raquitismo AD	AD	*FGF23*	#193100	FGF23	PO_4 ↓ 1-25$(OH)_2D_3$ normal o ↓ PTH ↑		Fosfatasa alcalina ↑
Raquitismo AR	AR	*DMP1* *ENPP1*	#241520 #613312	DMP1 ENPP1	PO_4 ↓ 1-25$(OH)_2D_3$ normal o ↓	RTP ↓ TmP/GFR ↓	FGF23 ↑ Calcificación arterial (ENPP1)
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria	AR AD	*SLC34A3* *SLC34A1*	#241530	NaPi-IIc NaPi-IIa	PO_4 ↓ 1-25$(OH)_2D_3$ elevada PTH ↓	Ca↑	Fosfatasa alcalina ↑ Nefrocalcinosis Litiasis
Acidosis tubular proximal (tipo II)	AR	*SLC4A4*	#604278	NBC-1	HCO_3↓ Cl ↑	EFHCO_3 >15% Anión Gap (-)	Retraso mental Anomalías oculares
Acidosis tubular tipo III	AR	*CA2*	#267200	Anhidrasa carbónica tipo II	HCO_3 ↓ Cl ↑	EFHCO_3 ↑	Osteopetrosis
Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi	AR AD AD AD AR Desconocidas	*SLC34A1* *EHHADH* *GATM* *HNF4A* *NDUFAF6*	#182309 #615605 #134600 #600281 #618913		PO_4↓ HCO_3↓ K↓ Úrico↓	EF de Na, K, HCO_3, úrico↑ TRP ↓. Ca↑ Glucosuria Aminoaciduria Prot. bajo peso molecular ↑	PTH normal o alta 1-25$(OH)_2D_3$ normal o disminuida Renina ↑ Aldosterona ↑
Enfermedad de Dent	Ligado a X	*CLCN5* *OCRL*	#300009 #300555	ClC-5 OCRL-1	HCO_3 normal	Ca ↑ Prot. bajo peso molecular ↑	EFK y ac. úrico↑ Hiperfosfaturia AA orina↑ Glucosuria

AR: autosómica recesiva; **AD**: autosómica dominante; **EF**: excreción fraccionada; **RTP**: reabsorción tubular de fosfato; **GFR:** tasa de filtración glomerular; **1-25$(OH)_2D_3$:** Vitamina D; **PTH:** hormona paratiroidea.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 2. Características de las principales tubulopatías localizadas en el asa de Henle

Enfermedad	Herencia	Gen	OMIM	Proteína	Plasma	Orina	Otros
Bartter tipo I	AR	*SLC12A1*	#601678	NKCC2	K, Cl↓ HCO_3↑	EFK, EFNa y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Nefrocalcinosis
Bartter tipo II	AR	*KCNJ1*	#241200	ROMK	K, Cl↓ HCO_3↑	EFK, EFNa y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Nefrocalcinosis
Bartter tipo III	AR	*CLCNKB*	#607364	CLCKB	K, Cl↓ HCO_3↑	EFK, EFNa y EFCl↑ Ca normal o ↑	Renina↑ Aldosterona↑ Posible Hipomagnesemia
Bartter tipo IVA	AR	*BSND*	#602522	Barttina	K, Cl↓ HCO3↑	EFK, EFNa y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Sordera neurosensorial
Bartter tipo IVB	Digénica	*CLCNKA* *CLCNKB*	#613090	CLCNKA CLCNKB	K, Cl↓ HCO_3↑	EFK, EFNa y EFCl↑ Ca↑	Renina↑ Aldosterona↑ Sordera neurosensorial
Bartter con hipocalcemia AD	AD	*CaSR*	#601198	Receptor sensible al Calcio	K, Cl↓ HCO3↑ Ca,Mg↓	EFK, EFNa y EFCl↑	Ca,Mg↓ Renina↑ Aldosterona↑
Bartter tipo V prenatal transitorio	Recesivo ligado a X	*MAGED2*	#300971	NKCC2 NCC	K, Cl↓ HCO3↑	EFK, EFNa y EFCl↑	
Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis	AR	*CLDN16* *CLDN19*	#248250 #610036	Claudina 16 Claudina 19	Mg↓	EFMg↑ Ca↑	Afectación ocular (CLDN19)

AR: autosómica recesiva; **AD**: autosómica dominante; **EF**: excreción fraccionada.

la etiología responsable. Es un proceso multifactorial, probablemente causado por un daño enzimático no específico de la célula tubular proximal, que afectaría la función de los transportadores sodiodependientes o por alteración de algún proceso metabólico esencial que afectaría a múltiples transportadores simultáneamente. Se caracteriza por una pérdida renal en grado variable de fosfato, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, aminoácidos, glucosa, proteínas de bajo peso molecular, carnitina y otros solutos manejados en este segmento.

Puede ser primario (autosómico dominante [AD], autosómico recesivo [AR] o recesivo ligado al cromosoma X), con mutaciones genéticas desconocidas (se han descrito pocas mutaciones hasta la fecha) o secundario a otras enfermedades genéticas (cistinosis, tirosinemia, galactosemia, fructosemia, síndrome de Lowe,

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 3. Características de las principales tubulopatías localizadas en los túbulos distal y colector

Enfermedad	Herencia	Gen	OMIM	Proteína	Plasma	Orina	Otros
Enfermedad de Gitelman	AR	*SLC12A3*	#263800	Cotransportador NaCl	K – Cl ↓ Mg ↓ HCO_3 ↑	EFMg ↑ Ca ↓ EFK ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑
Síndrome EAST/ SeSAME	AR	*KCNJ10*	#612780	Canal de potasio Kir4.1	K – Cl ↓ Mg ↓ HCO_3 ↑	EFMg ↑ Ca ↓ EFK ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑ Epilepsia-ataxia Sordera neurosensorial
Acidosis tubular renal distal (tipo I)	AD-AR AR AR	*SLC4A1* *ATP6V0A4* *ATP6V1B1*	#179800 #602722 #267300	AE1 Subunidad a4 H-ATPasa Subunidad B1 H-ATPasa	HCO_3 ↓ Cl ↑ K ↓	Ca, Na, K ↑ V/GFR ↑	Sordera (preferente ATP6V1B1)
Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)					HCO_3 ↓ Cl ↑ K ↑	K ↓ Na ↑	
Enfermedad de Liddle	AD	*SCNN1B* *SCNN1G*	#177200	Canal de Na ENaC	HCO_3 ↑ K ↓	EFNa ↓ EFK ↑	Hipertensión Renina ↓ Aldosterona ↓
Pseudohipoaldosteronismo tipo I	AR AR AR AD	*SCNN1A* *SCNN1B* *SCNN1G* *NR3C2*	#264350 #177735	Canal de Na ENaC Receptor mineralocorticoide	HCO_3 ↓ Na ↓ K ↑	EFNa ↑ EFK ↓	Renina ↑ Aldosterona ↑
Enfermedad de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo II	AD AD AD-AR AD	*WKN1* *WKN4* *KLHL3* *CUL3*	#614492 #614491 #614495 #614496	Kinasa WKN1 Kinasa WKN4	HCO_3 ↓ K ↑ Cl ↑	EFNa ↓ EFK ↓ EFCl ↓	Renina ↓ Aldosterona ↓
Exceso aparente de mineralocorticoides	AR	*HSD11B2*	#218030	11-β-hidroxiesteroide dehidrogenasa	HCO_3 ↑ K ↓ Cl ↓	EFNa ↓ EFK ↑	Renina ↓ Aldosterona ↓ Hipertensión Aumento en orina de la relación cortisol/cortisona
Diabetes insípida nefrogénica	Ligado a X AR, AD	*AVPR2* *AQP2*	#304800 #125800	Receptor de la vasopresina tipo 2 (V2) Aquaporina 2	Osmolalidad, Cl y Na normal o ↑	V/GFR ↑	Defecto de concentración

AR: autosómica recesiva; **AD**: autosómica dominante; **EF**: excreción fraccional; **GFR:** tasa de filtración glomerular.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Tabla 4. Clasificación de las principales tubulopatías según su patogenia

Trastornos complejos del túbulo proximal
• Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi (tubulopatía proximal completa)
• Enfermedad de Dent. Síndrome de Lowe (tubulopatía proximal incompleta)
Trastornos del transporte de la glucosa
• Glucosuria renal hereditaria
Trastornos del transporte de aminoácidos
• Hiperaminoacidurias específicas (cistinuria, enfermedad de Hartnup, etc.)
Trastornos del transporte de fosfatos
• Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, AR y AD
• Raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria
Trastornos del transporte de ácido úrico
• Hipouricemia renal
Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico
• Acidosis tubular renal distal (tipo I)
• Acidosis tubular renal proximal (tipo II)
• Acidosis tubular renal mixta (tipo III)
• Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)
Defectos en la reabsorción de ClNa
• Síndrome de Bartter
• Enfermedad de Gitelman
• Síndrome EAST (síndrome SeSAME)
• Pseudohipoaldosteronismo tipo I. Variante renal AD
• Pseudohipoaldosteronismo tipo I. Variante sistémica AR
Incremento en la reabsorción de ClNa asociado a hipertensión arterial
• Enfermedad de Liddle
• Enfermedad de Gordon (pseudohipoaldosteronismo tipo II)
• Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides
• Hiperaldosteronismo suprimible por glucocorticoides
• Hipertensión exacerbada por el embarazo
Trastornos en la reabsorción de magnesio
• Hipomagnesemia-hipercalciuria familiar con nefrocalcinosis
• Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria
• Hipomagnesemia renal aislada recesiva
• Hipomagnesemia autosómica dominante con hipocalciuria
Trastornos del transporte del agua
• Diabetes insípida nefrogénica tipo I (ligada al sexo)
• Diabetes insípida nefrogénica tipo II (AR, AD)
• Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada
Tubulopatías con alteración en el manejo de calcio (receptor sensible a calcio)
• Hiperparatiroidismo primario neonatal severo
• Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
• Hipercalcemia hipercalciúrica familiar
• Hipocalcemia autosómica dominante

Tabla 5. Posibles formas de presentación clínica de las distintas tubulopatías

Historia perinatal: prematuridad, polihidramnios, bajo peso
Cuadro general: astenia, malestar, irritabilidad
Síndromes digestivos: vómitos, dificultades en la alimentación
Deshidratación, sed, avidez por el agua y la sal, poliuria
Desmedro, retraso del crecimiento
Infección urinaria
Alteraciones electrolíticas
Alteraciones en el equilibrio ácido-base
Tetania, raquitismo o nefrocalcinosis
Alteraciones oculares o hipoacusia

glucogenosis, citopatías mitocondriales, enfermedad de Wilson, entre otros). Puede asociarse también a enfermedades adquiridas (mieloma múltiple, enfermedad neoplásica, síndrome nefrótico idiopático, nefritis intersticial aguda con anticuerpos antimembrana basal glomerular, cirrosis biliar primaria, trasplante renal). Puede ser adquirido en relación con fármacos (antibióticos, citostáticos, ácido valpróico, ranitidina, hierbas medicinales chinas, etc.) y tóxicos (metales pesados). La evolución es variable, dependiendo del agente etiológico. Así, algunos cuadros desaparecen al suprimir el agente causal o tratar la enfermedad subyacente; pero en las formas primarias, el curso clínico suele ser crónico y la evolución es progresiva hacia la enfermedad renal crónica (ERC).

Los síntomas principales son poliuria (por defecto en la capacidad de concentración), polidipsia, episodios de deshidratación y fiebre, retraso de crecimiento, raquitismo y osteo-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

malacia, debilidad muscular y manifestaciones extrarrenales que dependen de la enfermedad primaria. En sangre, existe acidosis metabólica hiperclorémica, hipofosfatemia, normo- o hiponatremia, hipopotasemia, hipouricemia y elevación de fosfatasa alcalina. La PTH puede estar normal o alta y 1-25$(OH)_2$vitD_3 normal o disminuida. En orina se comprueba defecto de concentración urinaria, hiperfosfaturia, aumento de la eliminación de sodio y potasio, hiperaminoaciduria, glucosuria, proteinuria de bajo peso molecular, hiperuricosuria y, de forma no constante, hipercalciuria. En ecografía, puede haber nefrocalcinosis.

2.1.2. Enfermedad de Dent[5-8]

Es una tubulopatía proximal compleja incompleta causada por mutaciones en dos genes. La enfermedad de Dent tipo I es causada por mutaciones en el gen *CLCN5,* que codifica el canal de Cloro 5 (OMIM#300009), responsable del 60% de los casos, y la tipo II presenta mutaciones en el gen *OCRL-1* que codifica la fosfatidil-inositol 4,5 bifosfato 5 fosfatasa (OMIM#300555), causa el 15% de los casos y también el síndrome de Lowe. Ambos transmitidos por el cromosoma X, por lo que el fenotipo es más severo en los varones afectos. En el 25% de los pacientes no se detecta ninguna de estas mutaciones. Existe gran variabilidad fenotípica. Se caracteriza por proteinuria de bajo peso molecular muy incrementada (β2 microglobulina, proteína transportadora de retinol), hipercalciuria notable, nefrolitiasis/nefrocalcinosis medular, raquitismo/osteomalacia. En algunos pacientes puede existir hiperuricosuria, hematuria, glucosuria, hiperaminoaciduria, hiperfosfaturia, pérdida renal de potasio y defecto en la capacidad de concentración. El diagnóstico se suele realizar tras el hallazgo de proteinuria persistente en un varón, en el estudio de un paciente con nefrocalcinosis, litiasis y/o disfunción renal. Algunos pacientes presentan proteinuria glomerular aislada por glomeruloesclerosis. El diagnóstico se apoya en la historia familiar de litiasis y la detección de hipercalciuria y/o proteinuria de bajo peso molecular en las portadoras. La evolución es a la enfermedad renal crónica en el 30-80% de los afectos en la edad adulta. No se ha objetivado recidiva en el trasplante renal.

2.1.3. Tratamiento de los trastornos complejos del túbulo proximal

Dependerá de la causa subyacente, pero, en general, se dirige a corregir pérdidas urinarias con suplementos requeridos:

- Adecuada ingesta hídrica y soporte nutricional (incluyendo alimentación enteral y aporte de agua por sonda o gastrostomía, si es preciso).
- Corrección de acidosis con administración oral de álcalis (bicarbonato sódico o citrato potásico), 2-20 mg/kg/día, repartidos en varias dosis a lo largo del día.
- Altas dosis de fósforo oral (40-100 mg/kg/día) y metabolitos activos de la vitamina D para el tratamiento del raquitismo y osteomalacia.
- Suplemento de potasio.
- Suplemento con L-carnitina, si se requiere.
- Hidroclorotiazida 1-3 mg/kg/día (actúa contrayendo espacio extracelular con el consiguiente aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio y bicarbonato).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- La hiperaminoaciduria, glucosuria, proteinuria e hiperuricosuria no requieren tratamiento.

- Tratamiento específico de cada entidad en las formas secundarias.

2.2. Tubulopatías proximales simples

2.2.1. Trastornos del transporte de glucosa[1,3,4]

La glucosuria renal hereditaria (OMIM#233100) es una enfermedad benigna causada por mutaciones en el gen *SLC5A2*, que codifica el transportador SGLT2, de baja afinidad y alta capacidad que causa un trastorno en el transporte tubular activo de la glucosa. Se excretan en la orina cantidades variables de glucosa (<1 a >150 g/1,73 m^2SC/día), siendo la concentración plasmática de glucosa normal. En el diagnóstico se debe excluir glucosuria asociada a otros defectos tubulares. Aunque algunos pacientes presentan poliuria importante, habitualmente no tienen síntomas o consecuencias físicas, excepto durante el embarazo o inanición prolongada, cuando puede aparecer deshidratación y cetosis. La alteración existe desde la infancia hasta la edad adulta y el diagnóstico se hace habitualmente de forma casual. No requiere tratamiento.

2.2.2. Trastornos del transporte de aminoácidos[1,3,4]

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

Las hiperaminoacidurias específicas se deben a defectos en un sistema de transporte específico individual o un sistema de transporte grupo específico. Existe un patrón constante y determinado en la orina que establece el diagnóstico. La excreción del resto de aminoácidos es completamente normal. Las que tienen mayor relevancia clínica son la cistinuria (OMIM#220100) y la enfermedad de Hartnup (OMIM#234500).

La cistinuria es la aminoaciduria hereditaria más frecuente. Se caracteriza por un defecto tubular proximal e intestinal en la absorción de cistina (dímero de L-cisteína) y de los aminoácidos dibásicos ornitina, lisina y arginina. La etiología son las mutaciones de los genes *SLC3A1* y *SLC7A9,* que codifican respectivamente el transportador rBAT y la subunidad b(0,+) AT del transportador específico. Se transmite de forma AD o AR. Cursa con nefrolitiasis de cistina de repetición, cólico renal, obstrucción urinaria, infecciones e incluso ERC, sobre todo, en varones. Para el diagnóstico se considera patognomónico la presencia de cristales de cistina en la orina. La determinación normal de cistina en orina es menos de 30 mg/día, en heterocigotos puede ser < 250 mg/día y en homocigotos > 400 mg/día. Los cálculos observados son radiopacos y pueden ser de aspecto coraliforme. El tratamiento consiste en una ingestión elevada de agua (1,5-2 l/m^2/día), restricción de sodio, alcalinización urinaria y fármacos que solubilizan la cistina, como la D-penicilamina o la tiopronina, siendo esta última de elección por tener menos efectos adversos.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2.2.3. Trastornos del transporte de fosfato[1,2,4]

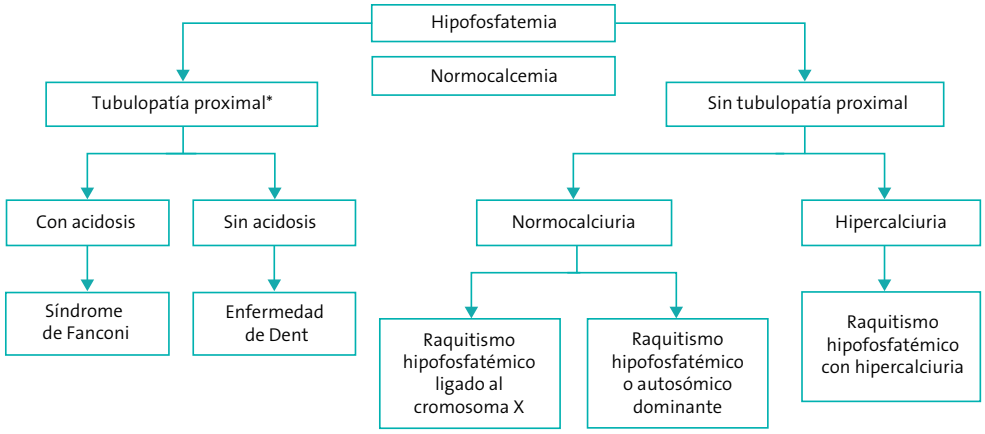
Grupo de tubulopatías caracterizadas por la pérdida de fósforo a nivel renal (**Figura 1**).

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la forma de raquitismo hereditario más frecuente. Mutaciones en el gen *PHEX* ocasionan una proteólisis defectuosa del factor de crecimiento fibroblástico (FGF23), cuyo aumento induce la endocitosis de los cotransportadores específicos de fósforo NaPT2a y NaPT2c que produce una fuga renal de fosfato. Se transmite de modo dominante ligado al cromosoma X. Se caracteriza por raquitismo resistente a la vitamina D, talla baja, deformidades de las extremidades inferiores (genu varo), cráneo y cara, hiperlordosis lumbar y trastornos de la dentición. Existe hipofosfatemia con hiperfosfaturia, disminución del TmP/GFR y del TRP. Suele evidenciarse normo- o hipocalciuria e insuficiente producción reactiva de $1,25(OH)_2D_3$ (valores inadecuadamente normales), con fosfatasa alcalina aumentada y PTH normal (90%). Además, se evidenciarán niveles elevados de FGF23. El tratamiento se realiza con aporte de suplementos de fosfato (20-40 mg/kg/día vía oral fraccionado en varias dosis) y calcitriol (20-30 mg/kg/día según respuesta). Recientemente se ha aprobado el tratamiento con burosumab (anticuerpo anti-FGF23).

Se han descrito variantes de herencia AD causada por mutaciones de ganancia de función del gen que codifica el FGF23 (OMIM#193100) y de herencia AR causada por mutaciones en los genes que codifican DMP1 (OMIM#241520) y ENPP1 (OMIM#613312).

El raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria hereditario (OMIM#241530) es muy poco frecuente. Está causado por mutaciones en el gen *SLC34A3* que codifica el cotransportador sodio-fosfato IIc (NaPi-IIc), de herencia AR y mutaciones en el gen *SLC34A1* que codifica el cotransportador sodio-fosfato IIa (NaPi-IIa), de herencia AD. Los afectos presentan raquitismo, deformidades óseas, baja estatura, debilidad muscular y dolor óseo. Se caracteriza por hipofosfatemia secundaria a una exagerada pérdi-

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipofosfatemia con normocalcemia



©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

da renal de fosfato y a una elevación de la 1,25-OH vitamina D circulante, como respuesta a la hipofosfatemia. De forma secundaria aparece una hipercalciuria debido a un aumento de la absorción gastrointestinal de fósforo y calcio, con PTH suprimida. Son precisamente la hipercalciuria y los niveles elevados de 1,25-OH Vitamina D los que diferencian esta variante de otras formas de raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico. Como consecuencia de la hipercalciuria se puede originar una nefrocalcinosis o litiasis.

2.2.4. Trastornos del transporte de ácido úrico[1,4]

La hipouricemia de origen renal es un defecto tubular aislado con aumento de la excreción urinaria de ácido úrico.

La hipouricemia renal tipo 1 es consecuencia de una mutación en el gen *SLC22A12* (OMIM#220150), que codifica un intercambiador renal de urato-anión URAT1. Es responsable de más del 90% de los casos. Los pacientes homocigotos tienen concentraciones de urato en suero por debajo de 1,0 mg/dl y un defecto de la reabsorción de ácido úrico parcial con excreción fraccional elevada que oscila entre el 40 y el 90%. En algunos casos se puede asociar con hipercalciuria.

La hipouricemia renal tipo 2 ha sido descrita en pacientes con mutaciones en el gen *SLC2A9* (OMIM#612076), que codifica un transportador de urato de alta capacidad llamada GLUT9. Presenta una herencia autosómica recesiva y, en algún caso, dominante. La pérdida de la función de las mutaciones en *GLUT9* causan hipouricemia más grave (cerca de cero) en los individuos homocigotos, con una excreción fraccional de urato del 100 al 150% (valores por encima del 100% reflejan la secreción de ácido úrico).

Las anormalidades clínicas son inusuales, aunque se ha descrito nefrolitiasis (entre el 8,5 y el 12,5% en pacientes con hipouricemia renal tipo 1 y del 7 al 42% en tipo 2) y lesión renal aguda inducida por el ejercicio y estrés oxidativo (de 9 a 10% en pacientes con hipouricemia renal tipo 1 y de 10 a 42% en tipo 2).

El tratamiento consiste en una ingesta abundante de líquidos (1,5-2 l/día/m^2 SC), dieta rica en cítricos y evitar la práctica de ejercicio anaeróbico, realizando ejercicio físico acompañado de abundante hidratación. Se debe mantener el pH urinario entre 6-7, mediante la administración de citrato potásico. Se han publicado casos aislados de utilización con éxito de alopurinol previo a la realización de ejercicio intenso para evitar el daño renal agudo.

2.3. Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico[2,9,10]

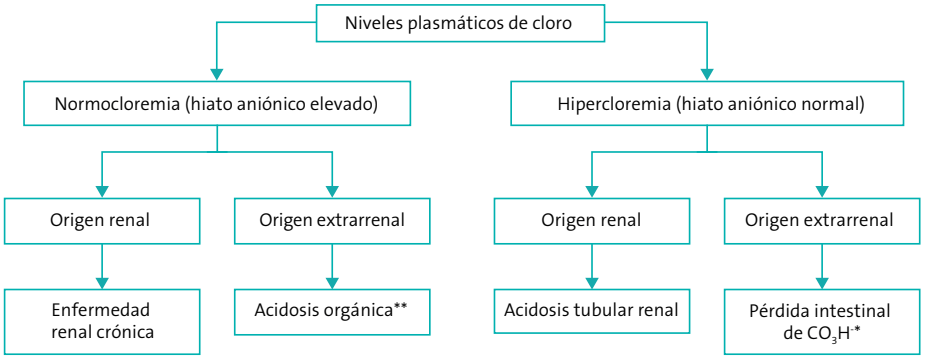
En la **Figura 2** se detalla la orientación diagnóstica, en la **Figura 3** los distintos tipos de acidosis tubulares.

2.3.1. Acidosis tubular renal (ATR) distal tipo I

En el niño, la ATR distal se manifiesta casi siempre de manera primaria con carácter hereditario permanente y en algunas ocasiones de forma transitoria (síndrome de Lightwood). Se define por la incapacidad de disminuir el pH urinario <5,5 a pesar de la acidosis metabólica sistémica. La ATR distal puede ser, asimismo, adquirida asociada a otros síndromes genéticos, a otras enfermedades sistémicas o renales, en especial de tipo autoinmune (*lupus,* síndrome de Sjo-

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

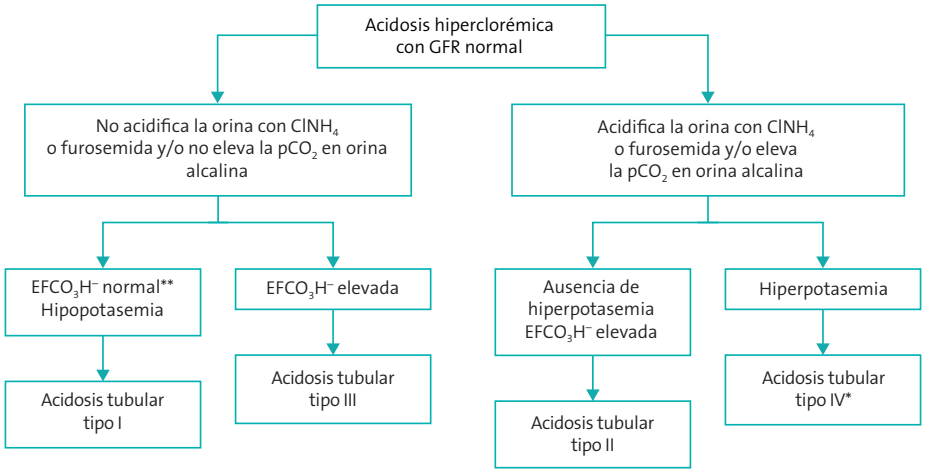
Figura 2. Orientación del diagnóstico de las acidosis metabólicas a partir de los niveles plasmáticos de cloro y el hiato aniónico (anión gap)



* Diarrea, ureterosigmoidostomia, pérdidas pancreáticas o biliares, tratamiento con colestiramina.

**Acidosis láctica, cetoacidosis diabética, cetoacidosis de la inanición, toxicicidad por etilenglicol, metanol o salicilatos.

Figura 3. Diagnóstico de los distintos tipos de ATR



* En ausencia de insuficiencia renal.

** En algunos casos, en lactantes, $EFCO_3H^-$ puede estar elevada.

gren), enfermedades tubulointersticiales, trastornos del metabolismo mineral óseo, estados hipergammaglobulinémicos, enfermedades endocrinas o secundaria a la administración de drogas o tóxicos (anfotericina B, sales de litio).

Se debe a mutaciones en varios genes; mutaciones en el gen *ATP6V1B1* (OMIM#267300) que codifica la subunidad B1 de la H^+-ATPasa (localizadas en las células alfa-intercaladas y células cocleares) originan la forma AR asociada

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

con sordera neurosensorial. La forma AR de ATR distal sin sordera o con sordera neurosensorial de aparición tardía está causada por mutaciones en el gen *ATP6V0A4* (OMIM#602722), que codifica la subunidad a4 de la H^+-ATPasa. Las mutaciones en el gen *SLC4A1* (OMIM#179800), que codifica en intercambiador AE1 (Cl^-/HCO_3^-) de la cara basolateral de la célula alfa-intercalada pueden heredarse de forma AD o AR. Se han descrito también mutaciones en el gen *ATP6N1B* que codifica la unidad accesoria no catalítica de la bomba de protones.

Los pacientes presentan síntomas desde las primeras semanas de vida, como vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Posteriormente, se hace evidente el retraso de crecimiento y el estreñimiento. Puede aparecer debilidad muscular e incluso episodios de parálisis flácida como consecuencia de la hipopotasemia. En la exploración, pueden observarse signos de deshidratación, desnutrición y raquitismo. Debe investigarse siempre la posible asociación con sordera nerviosa, aunque puede ser progresiva y muchos pacientes superan el *screening* de sordera neonatal y desarrollan hipoacusia tardíamente. En casos más leves puede manifestarse durante la adolescencia o edad adulta en forma de litiasis, nefrocalcinosis y dolores óseos o articulares que son consecuencia de la osteomalacia.

El diagnóstico se realiza al confirmar la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con hiato aniónico (*anion gap*) normal, normopotasémica o hipopotasémica con pH urinario superior a 5,5, a pesar de la acidosis sistémica. Puede observarse una hipercalcemia transitoria en recién nacidos y lactantes, que es secundaria a la acidosis y desaparece tras su corrección. Se evidencia además hipercalciuria, hipocitraturia, aumento de la secreción de prostaglandina E2 y aldosterona. Existe nefrocalcinosis precoz, siendo poco frecuente la litiasis renal en la infancia. La filtración glomerular es normal al inicio.

2.3.2. Los otros subtipos de acidosis tubular renal

La ATR proximal (ATR tipo II) se caracteriza por un defecto en la reabsorción de CO_3H^-. Se observa con más frecuencia en asociación con una disfunción tubular proximal múltiple en el contexto de un síndrome de Fanconi. Existe una forma de origen genético de herencia AR causada por mutaciones homocigotas en el gen *SLC4A4* (OMIM#604278), que codifica el transportador basolateral Na^+-HCO_3^-, asociada a anomalías oculares y retraso mental y una forma transitoria. La ATR tipo II puede ser también secundaria al uso de drogas y tóxicos (acetazolamida, tetraciclinas, ifosfamida, valproato, etc.) o acontecer en el curso de otras enfermedades (hiperparatiroidismo, síndrome de Leigh, etc.). El diagnóstico se realiza al comprobarse la existencia de acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal, con excreción fraccionada de bicarbonato >15%, anión Gap urinario negativo y mecanismos de acidificación distal indemnes.

La ATR renal combinada proximal y distal (tipo III) se observa en la osteopetrosis AR como consecuencia de mutaciones en el gen *CA2* (OMIM#267200), codificante de la anhidrasa carbónica tipo II.

La ATR hiperpotasémica (tipo IV) es la más frecuente, se asocia a diversas patologías que se caracterizan por presentar acidosis metabólica e hiperpotasemia generalmente secundaria a

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

un déficit de aldosterona por disminución en su producción o resistencia periférica a su acción. No se ha referido una forma primaria. Se ha descrito en casos de hipoaldosteronismo y pseudohipoaldosteronismo, en ciertas situaciones patológicas (*Lupus* eritematoso sistémico, hipoaldosteronismo hiporreninémico, uropatía obstructiva, drepanocitosis, nefropatía diabética, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina, etc.) y tras el uso de algunos fármacos (trimetoprim, anticalcineurínicos, IECA, ARA II, entre otros). En esta variante de ATR, los pacientes acidifican adecuadamente por debajo de 5,5 tras una sobrecarga ácida, si bien son incapaces de aumentar la excreción urinaria de pCO_2 en situaciones de acidosis.

2.3.3. Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de bicarbonato o citrato potásico en cantidad suficiente para compensar la producción endógena de H^+ (1,5-2 mEq/kg/día en niños), corregir la hipercloremia, la hipercalciuria y la hipocitraturia y normalizar completamente el crecimiento. En la ATR proximal se necesitan dosis altas de álcalis. En el tipo IV, es necesario suprimir los fármacos que retienen potasio y administrar resinas de intercambio iónico o diuréticos del tipo de la furosemida para controlar la hiperpotasemia. Si existe hipoaldosteronismo, se debe administrar fludrocortisona.

2.4. Defectos en la reabsorción de ClNa

2.4.1. Síndrome de Bartter[11-15]

El síndrome de Bartter está constituido por un conjunto de trastornos hereditarios con herencia autosómica recesiva, caracterizados por una tubulopatía pierde sal confinada a nivel del segmento grueso del asa ascendente de Henle con diversas causas subyacentes, pero con un mecanismo patogénico final común, caracterizada por una pérdida de función del cotransportador NKCC2. Tiene una prevalencia de 1 en 1 000 000. Se distinguen dos formas clínicas principales, el síndrome de Bartter neonatal y el síndrome de Bartter clásico.

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

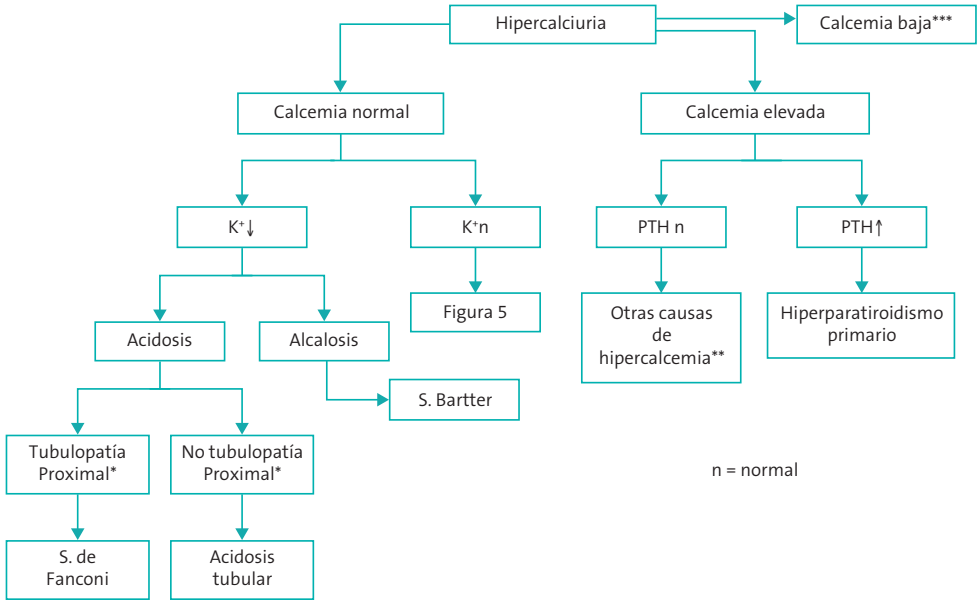
El Bartter neonatal depende de mutaciones en el gen *SLC12A1* (OMIM#601678), que codifica el cotransportador NKCC2 del asa ascendente de Henle (Bartter tipo I) y del gen *KCNJ1* (OMIM#241200), que codifica el canal de potasio ROMK (Bartter tipo II).

El Bartter clásico está causado por mutaciones en el gen *CLCNKB* (OMIM#607364), que codifica el canal de cloro ClC-Kb (Bartter tipo III).

El tipo IVA está producido por mutaciones en el gen *BSND* (OMIM#602522), que codifica una subunidad de los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb denominada barttina. Esta variante cursa con sordera y según la mutación subyacente puede tener una presentación neonatal o clásica. El Bartter tipo IVB (OMIM#613090) se caracteriza por la presencia simultánea de una delección en el gen *CLCNKB* y de una mutación *missense* en el gen *CLCNKA*, sin existir mutaciones en el gen *BSND*.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Figura 4. Enfoque inicial de las hipercalciurias a partir de los niveles de calcemia



* Glucosuria, hipouricemia, hiperaminoaciduria,

** Síndrome de Williams, intox. por vitamina D, inmovilización, neoplasias.

*** Cuadro de hipercalciuria con hipocalcemia causado por mutaciones en el receptor sensible a calcio.

El síndrome de Bartter con hipocalcemia AD (denominado por algunos autores Bartter tipo V) es producido por mutaciones "de ganancia de función" en el gen *CASR* (OMIM#601198), que codifica el receptor sensible a calcio. Presenta una herencia autosómica dominante. La activación del receptor sensible a calcio inhibe la actividad del canal ROMK y, secundariamente, reduce la reabsorción de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con diagnóstico clínico de Bartter antenatal no mostraban mutaciones conocidas.

Recientemente se han identificado mutaciones en *MAGED2* como causa de una forma ligada a X caracterizada por un inicio muy temprano de polihidramnios severo y extrema prematuridad que conduce a una alta mortalidad (denominado por algunos autores como síndrome de Bartter prenatal transitorio y por otros, Bartter tipo V). Sorprendentemente, todos los síntomas en los pacientes supervivientes se resuelven espontáneamente en el tercer trimestre de embarazo o unas semanas después del parto prematuro. *MAGED2* disminuye la expresión de los cotransportadores de cloruro de sodio NKCC2 y NCC. Está por determinar si la severidad de la enfermedad puede explicarse totalmente por el compromiso simultáneo de NKCC2 y NCC o porque hay otros transportadores que también están afectados.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

El síndrome de Bartter neonatal representa la variedad más grave. Se caracteriza por presentar polihidramnios, prematuridad, poliuria severa, episodios de deshidratación, hipercalciuria y nefrocalcinosis difusa. Se ha descrito un fenotipo peculiar caracterizado por facies triangular con frente prominente, ojos grandes, orejas que protruyen, boca con las comisuras hacia abajo, tejido graso escaso y pobre masa muscular. El Bartter clásico debuta por lo general en los dos primeros años de vida con poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y falta de medro. Puede haber síntomas musculares en forma de debilidad muscular y fatiga. La presión arterial es normal o baja. A veces se diagnostica por el hallazgo de nefrocalcinosis o en el estudio de una infección urinaria. El tipo IVA asocia sordera neurosensorial.

La característica diagnóstica fundamental es la hipopotasemia, si bien la hipocloremia y la alcalosis metabólica suelen ser universales. En orina se objetiva defecto de concentración urinaria con pérdida salina con excreciones fraccionales de Na^+, K^+ y Cl^- elevadas. El filtrado glomerular inicialmente está conservado, excepto en algunos casos tipo IV. El tipo III puede presentar hipomagnesemia. El gradiente transtubular de potasio está elevado (GTTK >12). Habitualmente existe hipercalciuria, excepto en el tipo III, en el que es inconstante, e incluso puede observarse hipocalciuria. Además, existe hiperreninemia, en muchas ocasiones con aldosterona y prostaglandina E elevadas.

El síndrome de Bartter con hipocalcemia AD puede asociar hipocalcemia y déficit de paratohormona.

Se debe realizar ecografía renal (nefrocalcinosis-litiasis), audiometría, potenciales evocados auditivos y estudiar la agudeza visual. El diagnóstico prenatal se sospecha por polihidramnios y aumento de la concentración de Cl^- del líquido amniótico.

En cuanto al tratamiento, si se diagnostica Bartter prenatal y el polihidramnios es grave se puede tratar con fármacos antiinflamatorios no esteroideos hasta la semana 31 y posteriormente drenaje intermitente de líquido amniótico si es preciso. En estas formas el esfuerzo terapéutico inicial se orienta a prevenir o corregir la deshidratación y el desequilibrio hidroelectrolítico. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas son los fármacos de elección, fundamentalmente la indometacina (1-5 mg/kg/día dependiendo del tipo), que debe evitarse hasta las 4-6 semanas de vida en Bartter neonatal por riesgo de enterocolitis necrotizante. Se requieren suplementos de cloruro potásico (1-3 mEq/kg/día). Otros tratamientos adyuvantes son el amiloride, la espironolactona y el triamtereno e incluso las tiazidas en un intento de evitar la hipercalciuria y la nefrocalcinosis. Se debe suministrar suplementos de magnesio y calcio en los casos necesarios. No se ha descrito recurrencia de la enfermedad en el trasplante renal.

2.4.2. Enfermedad de Gitelman[15,16]

Está causada por mutaciones inactivantes del gen *SLC12A3* (OMIM#263800), que codifica el cotransportador NaCl sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal. Existe una pérdida urinaria de ClNa con la subsiguiente depleción moderada de volumen y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hipopotasemia y alcalosis metabólica secundaria. Se evidencia una reducción en la expresión del canal de Mg^{2+} TRPM6 en la membrana apical de las células del TCD que es responsable de

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

la hipomagnesemia y un aumento en la reabsorción de Ca^{2+} que causa la hipocalciuria. La prevalencia es de 1/50 000.

Muchos pacientes se encuentran asintomáticos o presentan síntomas leves neuromusculares de inicio en la infancia tardía o en la juventud, no obstante, existen formas más severas en la primera infancia difíciles de distinguir clínicamente de un síndrome de Bartter tipo III. No existe correlación fenotipo-genotipo y los síntomas principales son avidez por alimentos salados, tendencia a presión arterial normal o normal-baja, intolerancia al ejercicio físico, poliuria, debilidad muscular, calambres, parestesias. En una minoría de casos puede haber retraso del crecimiento y talla baja. Los síntomas neuromusculares son habitualmente leves, secundarios a hipopotasemia y a hipomagnesemia, pero puede haber tetania o convulsiones. La condrocalcinosis es poco habitual en niños. Puede existir prolongación del intervalo QT y arritmias.

En la analítica se evidencia hipomagnesemia con EFMg inapropiadamente elevada, hipopotasemia con EFK elevada, alcalosis metabólica, hipocalciuria (cociente Ca/Cr <0,10 mmol/mmol o calciuria <1 mg/kg/día), renina y aldosterona elevadas.

El tratamiento se basa en la administración de cloruro potásico y sales de magnesio (en forma de cloruro, lactato o aspartato). En situaciones graves se administran potasio o magnesio endovenosos. Se pueden añadir diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona (amiloride, triamtereno, espironolactona). Se emplean inhibidores de las prostaglandinas en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento. Se deben evitar los ejercicios físicos intensos para minimizar las arritmias junto a una dieta rica en potasio, magnesio y sodio. No se deben tomar fármacos arritmogénicos.

Mutaciones en el gen *KCNJ10* que codifica el canal de potasio Kir4.1, de herencia autosómica recesiva, producen un cuadro similar al Gitelman asociado a epilepsia, ataxia y sordera neurosensorial (síndrome EAST o SeSAME) (OMIM#612780).

2.4.3. Pseudohipoaldosteronismo tipo I[2,5,17]

Se trata de una enfermedad hereditaria caracterizada por una resistencia a la acción de la aldosterona en el túbulo colector con la subsiguiente pérdida salina con hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica (acidosis tubular renal tipo IV) con niveles elevados de renina y aldosterona.

La variante renal es la más frecuente, se hereda con carácter AD y está causada por mutaciones en el gen *NR3C2* (OMIM#177735), que codifica la síntesis del receptor mineralocorticoide humano. Tiene una incidencia de 1/80 000. Se manifiesta en la primera infancia por polihidramnios, fallo de crecimiento, pérdida de peso, vómitos, deshidratación, pérdida salina renal, hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica con gran aumento de renina y aldosterona en plasma. En las familias afectas pueden existir individuos aparentemente asintomáticos. El tratamiento se basa en suplementos de cloruro sódico, presentando evolución clínica favorable y mejoría espontanea a partir de 1 a 3 años de vida.

La variante sistémica se hereda con carácter AR y está causada por mutaciones con pérdida de función de uno de los genes *SCNN1A, SCNN1B y SCNN1G* (OMIM#264350), codificadores de las

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

subunidades α, β y γ del canal epitelial de sodio ENaC que se expresa en las células principales del túbulo colector. Existe una resistencia periférica a la acción de los mineralocorticoides con afectación tubular, digestiva, respiratoria y de glándulas sudoríparas y salivares. Es más grave, la sintomatología aparece al nacer con pérdida salina masiva, poliuria, deshidratación y posible muerte.

Si se supera el periodo neonatal, se pueden presentar posteriormente episodios de descompensación progresivamente menos frecuentes y, habitualmente, retraso ponderoestatural. También presentan infecciones respiratorias de repetición y síntomas respiratorios sin infección. Se comprueba un aumento de la concentración de electrolitos en sudor y saliva. El tratamiento consiste en la administración de suplementos de cloruro sódico y, si es necesario, resinas de intercambio para controlar la hiperpotasemia.

2.5. Incremento en la reabsorción de ClNa asociado a hipertensión arterial (Tabla 4)

2.5.1. Enfermedad de Liddle[2,5]

Es una tubulopatía AD causada por mutaciones de ganancia de función en los genes *SCNN1B* y *SCNN1G* (OMIM#177200), que codifican las subunidades β y γ del canal epitelial de sodio ENaC con lo que se evita su unión a Nedd4-2 y aumenta la densidad apical de ENaC. En situación normal, la unión de Nedd4-2 a ENaC favorece la endocitosis y su degradación.

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

2.5.2. Enfermedad de Gordon[2,5] *(pseudohipoaldosteronismo tipo II)*

Es debida a mutaciones de ganancia de función de los genes *WKN1* (OMIM#614492) y *WKN4* (OMIM#614491), que codifican las kinasas WKN1 y WKN4 respectivamente, que regulan el cotransportador NCC en el túbulo distal. Puede haber mutaciones también en el gen *KLHL3* (OMIM#614495) y *CUL3* (OMIM#614496). Se transmite de forma AD con alguna variante AR (*KLHL3).*

Tabla 6. Orientación diagnóstica de la hipo- y la hiperfosfatemia

	TRP (tasa de reabsorción de fosfato) ($100 - EFPO_4$)	Trastorno
Hipofosfatemia	Elevada	Déficit de fosfato
Hipofosfatemia	Reducida	Tubulopatía con pérdida de fosfato (raquitismo hipofosfatémico) Hiperparatiroidismo 1.º
Hiperfosfatemia	Elevada	Hipoparatiroidismo
Hiperfosfatemia	Reducida	Insuficiencia renal con hiperparatiroidismo 2.º

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Las mutaciones en *CUL3* causan el fenotipo más severo y las mutaciones en *WNK1*, el más leve. Los individuos afectos presentan hipertensión, talla baja, hiperpotasemia, acidosis metabólica (acidosis tubular distal tipo IV) y un descenso de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona. Algunos pacientes presentan hipercalciuria.

El tratamiento se basa en una dieta baja en sodio y diuréticos tipo tiazidas.

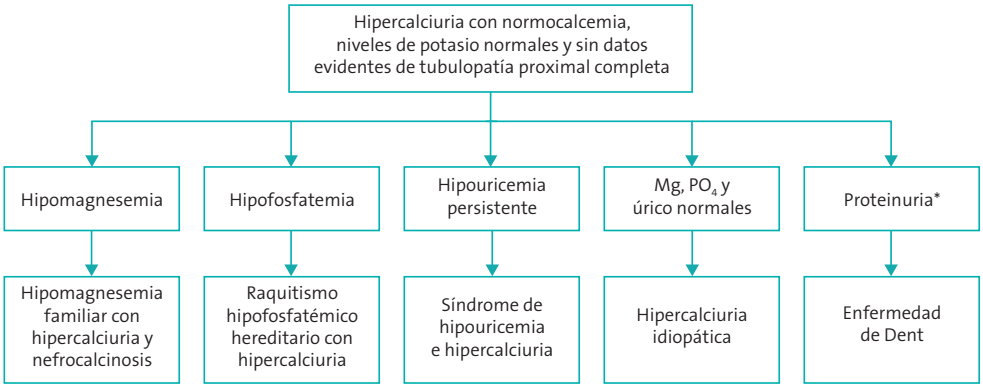
2.6. Trastornos en la reabsorción de magnesio

En la **Figura 6** se detallan los diferentes trastornos de reabsorción de magnesio.

2.6.1. Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis[18]

Es una tubulopatía causada por las mutaciones de los genes *CLDN16* (OMIM#248250) y *CLDN19* (OMIM#610036), que codifican unas proteínas denominadas claudinas 16 y 19 que regulan el transporte paracelular de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la rama ascendente del asa de Henle. Tiene herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes españoles son portadores de la misma mutación en el gen *CLDN19* (p.G20D). La edad de diagnóstico es muy variable (media de 3,5 a 15 años de edad). Se manifiesta en forma de poliuria y polidipsia, infección urinaria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, menos frecuentemente se presenta tetania, convulsiones, hematuria, debilidad muscular, calambres musculares, dolor articular, letargia, vómitos, retraso de crecimiento o dolor abdominal. Presenta evolución hacia enfermedad renal crónica. Es frecuente, además, en pacientes con mutaciones en el gen *CLDN19* la afectación ocular principalmente con miopía maligna, nistagmus o coloboma macular. En los exámenes de laboratorio se detecta, hipomagnesemia con hipermagnesiuria (la ausencia de hipomagnesemia no descarta el diagnóstico si existe ERC), pérdida de capacidad de concentración urinaria. En orina existe una excreción muy aumentada de

Figura 5. Enfoque de los casos de hipercalciuria con niveles de calcio y potasio normales



* Proteinuria de bajo peso molecular, hipofosfatemia, hipouricemia (tubulopatía proximal incompleta), litiasis y/o nefrocalcinosis.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

calcio y magnesio. Se puede evidenciar además PTH elevada previo al desarrollo de ERC, hipocitraturia, acidosis tubular distal incompleta e hiperuricemia.

Un tercio de los pacientes presenta ERC al momento del diagnóstico con elevación de urea y creatinina plasmáticas (más frecuente en mutaciones del gen *CLDN19)*.

En la ecografía es constante la nefrocalcinosis y puede asociar litiasis.

El tratamiento consiste en mantener un estado de hidratación adecuado, suplementos de magnesio, citrato potásico y sintomático. El tratamiento no suele prevenir el fallo renal progresivo. No hay recaída en el trasplante renal.

2.6.2. Otras causas de hipomagnesemia

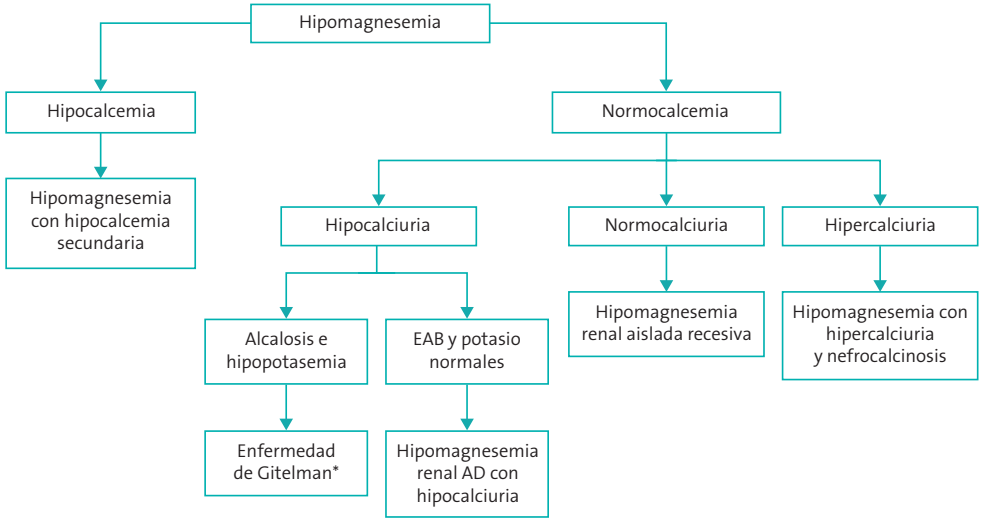
El diagnóstico diferencial de varias causas de hipomagnesemia de origen genético se puede realizar con la ayuda del algoritmo que aparece en la **Figura 6**.

2.7. Trastornos del transporte del agua

2.7.1. Diabetes insípida nefrogénica (DIN)[19]

Es un trastorno de la reabsorción de agua en el túbulo colector. Se manifiesta por la excreción de grandes cantidades de orina muy diluida dada la incapacidad de concentrar la orina debido al fallo de respuesta tubular a la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. Puede ser de origen genético o secundario. Las mutaciones en el gen *AVPR2* (OMIM#304800) son la

Figura 6. Distintas causas de hipomagnesemia



*La calcemia en el S. de Gitelman puede estar elevada, o en el límite alto de la normalidad

**Es importante señalar que existe hipomagnesemia de origen tubular en la displasia renal por mutaciones del gen HNF1beta.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

causa más frecuente de DIN primaria (90% de los casos) y tienen herencia recesiva ligada al cromosoma X, por lo que la enfermedad severa se presenta en varones homocigotos. Mutaciones del gen que codifica la aquaporina 2 (*AQP2*) (OMIM#125800) son responsables del 10% de los casos, con herencia AR o AD, por lo que afecta indistintamente a niños de ambos sexos. La DIN adquirida se debe a la pérdida del gradiente osmótico y a la lesión tubular que cursa con una reducción en la expresión de AQP2 en la médula renal. Se observa en nefropatías túbulointersticiales crónicas (poliquistosis, uropatía obstructiva, displasia renal, nefronoptisis, insuficiencia renal, depleción de potasio o hipercalcemia crónicas) o puede ser secundaria a fármacos (litio, colchicina, anfotericina B, vincristina).

La DIN de origen genético se caracteriza por poliuria importante (puede exceder 5 ml/kg/hora), hipostenuria y polidipsia secundaria. Los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida. Las manifestaciones iniciales en los niños pequeños son irritabilidad, rechazo de las tomas, avidez por el agua, anorexia, vómitos, fallo de medro, fiebre y estreñimiento. En niños mayores es frecuente la nicturia y la enuresis. La poliuria puede derivar en alteraciones urológicas como megavejiga, megauréter e hidronefrosis no obstructiva. El retraso psicomotor podría estar relacionado con los desequilibrios hidroelectrolíticos, ya que es poca su incidencia en niños adecuadamente tratados.

Cuando los niños son pequeños y no tienen acceso directo a la ingesta de agua, la osmolalidad plasmática y los iones, sodio y cloro, están elevados, con valores de osmolalidad urinaria inferiores a la plasmática (<200 mOsm/kg). Se observa falta de respuesta en la prueba de concentración con desmopresina.

El pilar fundamental del tratamiento consiste en la reposición de las pérdidas urinarias mediante el adecuado aporte de fluidos. Puede ser necesario el uso de sonda nasogástrica o gastrostomía en niños pequeños. Las pérdidas urinarias pueden reducirse con una dieta baja en solutos que disminuya la carga osmolar renal y, por tanto, la excreción de agua. La lactancia materna resulta ideal debido a su escasa carga osmolar y a su bajo contenido en sodio. En los niños mayores se recomienda una dieta con limitación moderada de proteínas y de sodio. La hidroclorotiazida favorece la reabsorción tubular proximal de agua y sodio renales.

Tabla 7. Orientación diagnóstica de la hipo- y la hiperuricemia

	Excreción fraccional de ácido úrico	Trastorno
Hipouricemia	Elevada	Hipouricemia tubular renal
Hipouricemia	Reducida	Xantinuria
Hiperuricemia	Elevada	Ingesta elevada de purina Enfermedad de Lesch Nyhan*
Hiperuricemia	Reducida	Gota Insuficiencia renal crónica

*Enfermedad de Lesch Nyhan hiperuricemia grave por aumento de producción

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

La indometacina reduce el volumen urinario. El amiloride con la hidroclorotiazida también puede ser eficaz.

2.8. Tubulopatías por alteración en el transporte de calcio

No están descritas tubulopatías con pérdida simple de calcio en presencia de normocalcemia. La hipercalciuria idiopática no es una tubulopatía.

Existen diversas entidades relacionadas con el receptor de calcio, es decir, existen pacientes portadores de diversas mutaciones en el gen *CASR* que codifica el receptor sensible al calcio (**Tabla 4**).

Como se ha indicado más arriba, muchas tubulopatías cursan con hipercalciuria. El diagnóstico diferencial de las mismas aparece en los algoritmos de las **Figuras 4 y 5**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asociación Española de Nefrología Pediátrica. Nefrología Pediátrica, Manual Práctico. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011.

2. Tubular disorders. En: Lesley Rees. Paediatric Nephrology. 3.ª edición. Reino Unido: Oxford University Press; 2019. p. 161-200.

3. Gordillo Paniagua G, Exeni R, Cruz J. Nefrologia Pediatrica. 3.ª edición. Editorial Elsevier; 2009.

4. García Nieto V, Santos Rodriguez F, Rodriguez-Iturbe B. (eds.). Nefrología Pediátrica. 2.ª edición. Editorial Grupo Aula Médica; 2006.

5. Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. Semin Nephrol. 2009;29:399-411.

6. Claverie-Martín F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. Pediatr Nephrol. 2011;26:693-704.

7. Dent CE, Friedman M. Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. Arch Dis Child. 1964;39:240-249.

8. Scheinman S. Dent disease (X-linked recessive nephrolithiasis). En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/12/2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/dent-disease-x-linked-recessive-nephrolithiasis/print

9. Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. J Am Soc Nephrol. 2002;13:2160-2170.

10. Mohebbi, Nilufar; Wagner, Carsten A. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. J Nephrol. 2018;31(4):511-22.

11. Bartter FC, Pronove P, Gill JR. Jr, MacCardle RC, Diller E. Hyperplasia of the yuxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. Am J Med. 1962;33:811-828.

12. Ariceta G, Rodríguez Soriano J. Inherited tubulopathies with metabolic alkalosis. Semin Nephrol. 2006;26(6):422-33.

13. Rodríguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. Pediatr Nephrol. 1998;12:315-327.

14. Laghmani K, Beck BB, Yang SS, *et al.* Polyhydramnios, transient antenatalBartter's

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

syndrome, and MAGED2 mutations. N Engl J Med. 2016;374:1853-1863.

15. Konrad M. Bartter and Gitelman syndromes in children: Clinical manifestations, diagnosis, and management. En: UpToDate [en línea] [consultado el 15/12/2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/bartter-and-gitelman-syndromes-in-children-clinical-manifestations-diagnosis-and-management?search=bartter-and-gitelman-syndrome&source=search_result&selectedTitle=3~44&usage_type=default&display_rank=3

16. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. Trans Assoc Am Physicians. 1966;79:221-235.

17. Fila M, C Amouroux, D Morin. Pseudohypoaldostéronisme de type I. Archives de Pediatrie. 2015;22(HS2):43-45.

18. Claverie-Martin, García-Nieto V. Loris C, *et al*. Claudin-19 mutations and clinical phenotype in Spanish patients with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. Plos One. 2013;8: e53151.

19. Bockenhauera, Daniel G. Bichet. Nephrogenic diabetes insipidus. D. Curr Opin Pediatr. 2017;29:199-205.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2022. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172