

TUBULOPATÍAS

Mireia Aguirre Meñica⁽¹⁾, M.^ª Isabel Luis Yanes⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario de Cruces. Bizkaia

⁽²⁾Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. Protoc diagn ter pediatr. 2014;1:135-53



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 se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias.

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

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

1. Anamnesis: historia familiar (consanguinidad), antecedentes obstétricos y neonatales, síntomas sugestivos, historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y diuresis (**Tabla 5**).

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

3. Evaluación de la función renal:

- Orina: inspección, tiras reactivas y sedimento.
- Volumen urinario (orina de 24 horas o corregido por 100 ml de filtrado glomerular renal [FGR]).
- Cálculo del filtrado glomerular renal. Otras determinaciones (parathormona [PTH] intacta, calcidiol, calcitriol, factor de crecimiento fibroblástico 23 [FGF23]).
- Función tubular:
 - Excreciones fraccionales de bicarbonato, Na, K, Cl y ácido úrico. Tasa de reabsorción de fosfato (TRP).
 - Excreción de Ca, Mg, glucosa, y proteínas de bajo peso molecular (calcu-

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	#323100	Transportador SGLT2	Glucosa normal	Glucosa ↑	–
Cistinuria	AR	SLC3A1 SLC7A9	#220100	rBAT b(0,+) ⁺ AT	–	Cistina ↑ Ornitina ↑ Lisina ↑ Arginina ↑	–
Hipouricemia renal	AR	SLC22A12	#220150	Transportador URAT1	Ác. úrico ↓	EF Ác. úrico ↑	–
Raquitismo hipofosfatémico ligado a X	Ligado a X	PHEX	#307800	FGF23 ↑	PO ₄ ↓ 1-25(OH) ₂ D ₃ normal PTH normal	RTP ↓ TmP/GFR ↓	–
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	SLC34A1 EHHADH	#182309 #615605	–	PO ₄ ↓ HCO ₃ ↓ K ↓ Ác. úrico ↓	EF de Na, K, HCO ₃ , Ác. úrico ↑ TRP ↓, Ca ↑ Glucosuria Aminoaciduria Prot. bajo peso molecular ↑	PTH normal o alta 1-25(OH) ₂ D ₃ normal o disminuida
Enfermedad de Dent	Ligado a X	CLCN5 OCRL	#300009 #300555	ClC-5 OCRL-1	HCO ₃ normal	Ca ↑ Prot. bajo peso molecular ↑	–

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante; EF: excreción fraccionada; RTP: reabsorción tubular de fosfato; HCO₃: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Ca: calcio; PO₄: fosfato; GFR: tasa de filtración glomerular; 1-25(OH)₂D₃: vitamina D; PTH: hormona paratiroidea.

lada en orina de 24 horas o expresada en forma de cocientes urinarios).

tímulos de furosemina o CINH₄). Sobrecarga hiposalina.

- Pruebas de estímulo: prueba de concentración con desmopresina. Pruebas de acidificación (pCO₂ urinaria máxima; pH urinario mínimo con es-
- 4. Otros estudios: ecografía renal, audiometría, examen oftalmológico y los estudios genéticos pertinentes.

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 ↑
Bartter tipo IVA	AR	BSND	#602522	Barttina	K, Cl ↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFNa y EFCl ↑ Ca ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑ Sordera neurosensorial
Bartter tipo IVB	Digénica	CLCNKA CLCNKB	#613090	–	K, Cl ↓ HCO ₃ ↑	EFK, EFNa y EFCl ↑ Ca ↑	Sordera neurosensorial
Bartter tipo V	AD	CaSR	#601198	Receptor sensible al calcio	K, Cl ↓ HCO ₃ ↑ Ca, Mg ↓	EFK, EFNa y EFCl ↑	Ca, Mg ↓ Renina ↑ Aldosterona ↑
Hipomagnesemia con hipercalcemia 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; HCO₃: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Ca: calcio; Cl: cloro; Mg: magnesio.

CLASIFICACIÓN DE LAS PRINCIPALES TUBULOPATÍAS SEGÚN SU MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

Trastornos complejos del túbulo proximal (Tabla 1)

Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi (OMIM #134600)

Con este término se designa a cualquier disfunción tubular proximal compleja y completa, causada por la alteración de algún proceso metabólico esencial que afecta a múltiples transportadores simultáneamente. Se caracteriza por una pérdida renal, en grado variable,

de fosfato, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, aminoácidos, glucosa, proteínas de bajo peso molecular, carnitina y otros solutos manejados en este segmento.

Puede ser primario (autosómico dominante [AD], autosómico recesivo [AR] o recesivo ligado al cromosoma X) o secundario a otras enfermedades (fructosemia, galactosemia, tirosinemia, síndrome de Lowe, glucogenosis, cistinosis, déficit citocromo C oxidasa, citopatías mitocondriales, enfermedad de Wilson). Puede ser también adquirido en relación con fármacos (antibióticos, citostáticos), tóxicos (metales pesados), enfermedades de carácter inmunitario (nefropatías inmunológicas) u

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	<i>SLC12A3</i>	#263800	S12A3	K ↓ Mg ↓ HCO ₃ ↑	EFMg ↑ Ca ↓ EFK ↑	Renina ↑ Aldosterona ↑
Acidosis tubular renal distal (tipo I)	AD	<i>SLC4A1</i> <i>ATP6V0A4</i>	#179800 #602722	B3AT VPP4	HCO ₃ ↓ Cl ↑	Ca, Na, K ↑	Sordera (preferente ATP6V1B1)
	AR	<i>ATP6V1B1</i>	#267300	VATB1	K ↓	V/ GFR ↑	
Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV)	–	–	–	–	HCO ₃ ↓ Cl ↑ K ↑	K ↓ Na ↑	–
Enfermedad de Liddle	AD	<i>SCNN1B</i> <i>SCNN1G</i>	#177200	Canal de Na ENaC	HCO ₃ ↑ K ↓	EFNa ↓ EFK ↑	Hipertensión Renina ↓ Aldosterona ↓
Pseudohipoaldosteronismo tipo I	AR	<i>SCNN1A</i> <i>SCNN1B</i> <i>SCNN1G</i>	#264350	Canal de Na ENaC	HCO ₃ ↓ Na ↓ K ↑	EFNa ↑ EFK ↓	Renina ↑ Aldosterona ↑
	AD	<i>NR3C2</i>	#177735	Receptor mineralocorticoide			
Enf. de Gordon o pseudohipoaldosteronismo tipo II	AD	<i>WKN1</i>	#614492	Kinasa WKN1	HCO ₃ ↓	EFNa ↓	Hipertensión Renina ↓ Aldosterona ↓
		<i>WKN4</i>	#614491	Kinasa WKN4	K ↑	EFK ↓	
		<i>KLHL3</i>	#614495		Cl ↑	EFCl ↓	
		<i>CUL3</i>	#614496				
Exceso aparente de mineralocorticoides	AR	<i>HSD11B2</i>	#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	<i>AVPR2</i>	#304800	Receptor de la vasopresina tipo 2	Na normal o ↑	V/ GFR ↑	Defecto de concentración
	AR, AD	<i>AQP2</i>	#125800	Aquaporina 2			

AR: autosómica recesiva; AD: autosómica dominante; EF: excreción fraccional; HCO₃: bicarbonato; Na: sodio; K: potasio; Ca: calcio; Cl: cloro; Mg: magnesio; GFR: tasa de filtración glomerular.

otros (hierbas chinas, proteinurias, tumores). La evolución es variable, dependiendo del agente etiológico. Así, algunos cuadros desaparecen al suprimir el agente causal o tratar la enfermedad subyacente.

Los síntomas principales son poliuria, polidipsia, episodios de deshidratación y fiebre, retraso de crecimiento, raquitismo y osteomalacia, debilidad muscular y manifestaciones extra-renales que dependen de la enfermedad a la que se asocia. En sangre, existe acidosis meta-

Tabla 4. Clasificación de las principales tubulopatías según su patogenia

Trastornos complejos del túbulo proximal <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de De Toni- Debré-Fanconi (tubulopatía proximal completa) • Enfermedad de Dent. Síndrome de Lowe (tubulopatía proximal incompleta)
Trastornos del transporte de la glucosa <ul style="list-style-type: none"> • Glucosuria renal hereditaria
Trastornos del transporte de aminoácidos <ul style="list-style-type: none"> • Hiperaminoacidurias específicas (cistinuria, enfermedad de Hartnup...)
Trastornos del transporte de fosfatos <ul style="list-style-type: none"> • Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, AR y AD • Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia
Trastornos del transporte de ácido úrico <ul style="list-style-type: none"> • Hipouricemia renal
Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • 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 <ul style="list-style-type: none"> • Hipomagnesemia-hipercalcemia familiar con nefrocalcinosis • Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria • Hipomagnesemia renal aislada recesiva • Hipomagnesemia AD con hipercalcemia
Trastornos del transporte del agua <ul style="list-style-type: none"> • 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) <ul style="list-style-type: none"> • Hiperparatiroidismo primario neonatal severo • Hipercalcemia hipocalciúrica familiar • Hipercalcemia hipercalcúrica familiar • Hipocalcemia autosómica dominante

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva

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

bólica hiperclorémica, hipofosfatemia, normo- o hiponatremia, hipopotasemia, hipouricemia. La PTH puede estar normal o alta y el 1-25(OH)₂vitD₃ normal o disminuido. En orina se comprueba hiperfosfatemia, 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.

Enfermedad de Dent

Es una tubulopatía proximal compleja incompleta causada por mutaciones en dos genes, el gen *CLCN5*, que codifica el canal de Cloro 5 (OMIM#300009), y el gen óculo-cerebro-renal *OCRL-1* (OMIM#300555) (asociado al síndrome de Lowe), ambos transmitidos por el cromosoma X, por lo que el fenotipo es más grave en los varones afectados. Se caracteriza por proteinuria de bajo peso molecular muy incrementada (D2 microglobulina, proteína transportadora de retinol), hipercalciuria notable, nefrolitiasis/nefrocalcinosis medular, raquitismo/osteomalacia. En algunos pacientes puede existir hiperuricosuria, glucosuria, hiperaminoaciduria, hiperfosfatemia, 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 insuficiencia renal. Algunos pacientes presentan proteinuria glomerular aislada por glomeruloesclerosis. El diagnóstico se apoya en la historia familiar de litiasis y la detección de hipercalciuria y/o proteinuria de bajo peso molecular en las portadoras. Los pacientes pueden tener una enfermedad renal crónica progresiva.

Tratamiento

El tratamiento consiste en una adecuada ingesta hídrica junto a la restitución de los solutos que se pierden en exceso, como la administración oral de álcalis (bicarbonato sódico o citrato potásico) y de fosfato y el tratamiento específico de cada entidad en las formas secundarias. La hidroclorotiazida y la clortalidona reducen la excreción urinaria de calcio y disminuyen el riesgo de litiasis, si bien algunos pacientes no toleran estos diuréticos o precisan dosis bajas. La amilorida puede asociarse por potenciar el efecto de las tiacidas y reducir a la hipopotasemia. Las sales de citrato pueden reducir la progresión de la nefrocalcinosis, incluso, cuando no existe acidosis.

Tubulopatías proximales simples

Trastornos del transporte de glucosa (Tabla 1)

La glucosuria renal hereditaria (OMIM#323100) es una enfermedad benigna causada por mutaciones en el gen *SLC5A2*, que codifica el transportador SGLT2, de baja afinidad y alta capacidad, que causa un trastorno en el transporte tubular activo de la glucosa. Se excretan

en la orina cantidades variables de glucosa, siendo la concentración plasmática de glucosa normal. En el diagnóstico se deben excluir glucosurias asociadas a otros defectos tubulares. Aunque algunos pacientes presentan poliuria importante, habitualmente no tiene síntomas o consecuencias físicas, excepto durante el embarazo o la inanición prolongada, cuando puede aparecer deshidratación y cetosis. La alteración existe desde la infancia hasta la edad adulta y el diagnóstico se hace habitualmente de forma casual.

Trastornos del transporte de aminoácidos (Tabla 1)

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

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 transmite de forma AD o AR. Se caracteriza por un defecto tubular proximal

e intestinal en la absorción de cistina (dímero de L-cisteína) y de los aminoácidos dibásicos ornitina, lisina y arginina. La etiología son las mutaciones de los genes *SLC3A1* (2p16.3-21) y *SLC7A9* (19q12-13.1) que codifican, respectivamente, el transportador rBAT o la subunidad b0+AT del transportador específico. Cursa con nefrolitiasis repetida de cistina, cólico renal, obstrucción urinaria, infecciones e incluso ERC, sobre todo en varones. El tratamiento consiste en una ingestión elevada de agua, restricción de sodio y alcalinización urinaria mediante citrato potásico, requiriendo ocasionalmente la asociación de fármacos que solubilizan la cistina, como el captopril, la D-penicilamina o la tiopronina.

Trastornos del transporte de fosfato (Tablas 1 y 6; Figura 1)

El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X es la forma de raquitismo hereditario más frecuente. Se trasmite de modo dominante ligado al cromosoma X. Se caracteriza por raquitismo resistente a la vitamina D, talla baja, deformidades de las extremidades inferiores (genu varo), cráneo y cara, hiperlordosis lumbar y leves trastornos de la dentición. Mutaciones en el gen *PHEX* ocasionan una proteólisis defectuosa del factor de crecimiento fibroblástico (FGF23), cuyo aumento produce una fuga renal de fosfato (hipofosfatemia, hiperfosfaturia, disminución del TmP/GFR y de la RTP). Existe normocalciuria, e insuficiente producción reactiva de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (valores inadecuadamente normales), con fosfatasa alcalina aumentada y PTH normal (90%). El tratamiento se realiza con aporte de suplementos de fosfato y calcitriol. Se han descrito variantes de herencia AD causada por mutaciones de ganancia de función del gen que co-

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

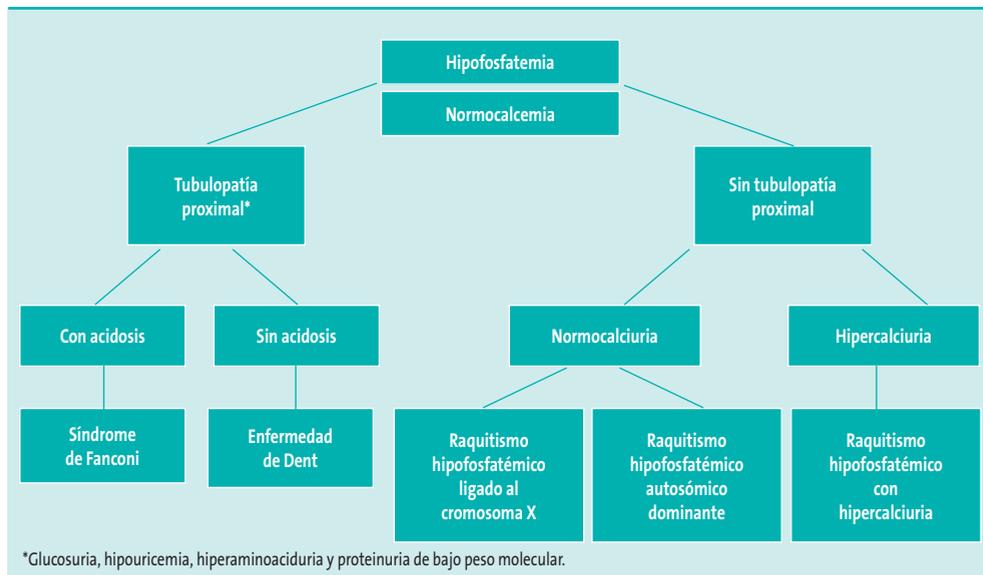
	TRP (tasa de reabsorción de fosfato) (100 – EFPO _u)	Trastorno
Hipofosfatemia	Elevada	Déficit de fosfato
Hipofosfatemia	Reducida	Tubulopatía con pérdida de fosfato (raquitismo hipofosfatémico) Hiperparatiroidismo primario
Hiperfosfatemia	Elevada	Hipoparatiroidismo
Hiperfosfatemia	Reducida	Insuficiencia renal con hiperparatiroidismo secundario

difica el *FGF23*(OMIM#193100) y de herencia AR causada por mutaciones en el gen que codifica la *Dentin matrix protein1*(OMIM# 241520).

En cuanto al raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria hereditario (OMIM#241530), se trata de un proceso muy poco frecuente que se transmite de forma AR y se manifiesta desde la

niñez. Los pacientes con esta enfermedad presentan raquitismo, deformidades óseas, baja estatura, debilidad muscular y dolor óseo. El cuadro se caracteriza por un raquitismo/osteomalacia hipofosfatémico secundario a una exagerada pérdida renal de fosfato y a una elevación de la 1,25-OH Vitamin D circulante, como respuesta a la hipofosfatemia. De forma secundaria aparece una hipercalciuria debida a

Figura 1.



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

Trastornos del transporte de ácido úrico (Tablas 1 y 7)

La hipouricemia aislada de origen renal se hereda con carácter AR. La variedad más frecuente está causada por mutaciones en el gen *SLC22A12* (OMIM#220150), que codifica el transportador de urato URAT1, que interviene en la reabsorción tubular proximal de ácido úrico. Suele ser asintomática o expresarse tardíamente en la edad adulta en forma de litiasis o episodios de insuficiencia renal aguda en situaciones de ejercicio y estrés oxidativo. Se diagnostica por niveles de ácido úrico sérico menores de 2 mg/dl con una excreción fraccional superior elevada (alrededor del 40-90%). En algunos casos se puede asociar con hiper-

calcemia. El tratamiento consiste en una ingesta abundante de líquidos, dieta rica en cítricos y evitar la práctica de ejercicio anaeróbico, por lo que el ejercicio físico se debe realizar acompañado de abundante hidratación. Se debe mantener el pH urinario entre 6-7, mediante la administración de citrato potásico.

La salida del ácido úrico hacia el espacio peritubular se realiza mediante el transportador basolateral GLUT9 que es codificado por el gen *SLC2A9*. Se han descrito dos variantes de la proteína, una isoforma GLUT9L que se expresa fundamentalmente en la membrana basolateral de las células del túbulo proximal y una isoforma GLUT9S que se expresa exclusivamente en la membrana apical de dichas células, por lo que en los pacientes con esta otra variante de hipouricemia tubular renal (OMIM#612076), la reducción en la reabsorción de urato ocurre en ambos lados de las células de los túbulos proximales renales y la excreción fraccional de urato es superior a 150%.

Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-básico (Tablas 1 y 3; Figuras 2 y 3)

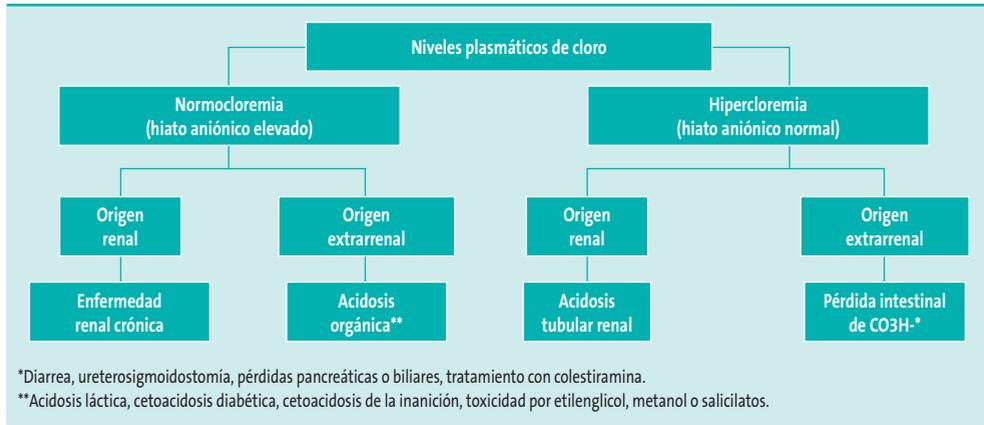
Acidosis tubular renal (ATR) distal tipo I

En el niño, la ATR distal se manifiesta casi siempre de manera primaria con carácter he-

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

	Excreción fraccionada de ácido úrico	Trastorno
Hipouricemia	Elevada	Hipouricemia renal
Hipouricemia	Reducida	Xanturia
Hiperuricemia	Elevada	Ingesta elevada de purinas. Neoplasias. Lesch-Nyhan
Hiperuricemia	Reducida	Gota. Enfermedad renal crónica

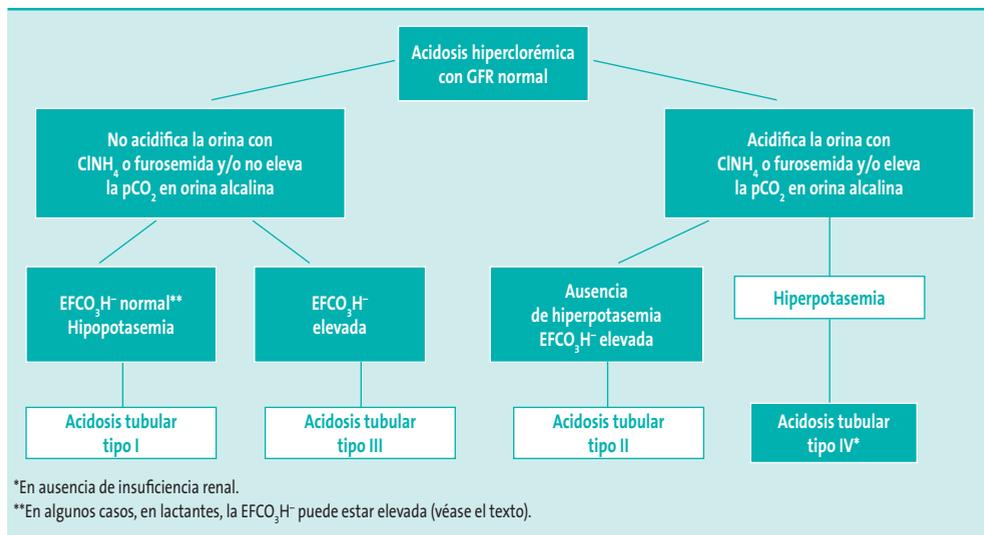
Figura 2. Orientación del diagnóstico de las acidosis metabólicas a partir de los niveles plasmáticos de cloro y el hiato aniónico (anión Gap)



reditario 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, asi-

mismo, adquirida asociada a otras enfermedades sistémicas o renales, en especial de tipo autoinmune (lupus, síndrome de Sjögren) o secundaria a la administración de drogas o tóxicos (anfotericina B, sales de litio).

Figura 3. Tipos de acidosis tubular



Los pacientes presentan síntomas desde las primeras semanas de vida como vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia ponderal. Posteriormente, se hace evidente el retraso de crecimiento, la poliuria y el estreñimiento. Pueden aparecer debilidad muscular e incluso episodios de parálisis flácida como consecuencia de la hipopotasemia. En la exploración, pueden observarse signos de deshidratación, desnutrición y raquitismo. 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 plasmático (*anión Gap*) normal, normopotasémica o hipopotasémica con pH urinario superior a 5,5, a pesar de la acidosis sistémica. Puede observarse una hipercalcemia transitoria en recién nacidos y lactantes, que es secundaria a la acidosis y desaparece tras normalizarla. Existe nefrocalcinosis precoz. La filtración glomerular es normal al inicio.

La acidificación urinaria tiene lugar, preferentemente, en las células α -intercaladas del túbulo colector cortical. La secreción de H^+ está mediada por una ATPasa vacuolar (H^+ -ATPasa) que transfiere H^+ activamente a través de la membrana luminal. La función de esta H^+ -ATPasa está marcadamente influenciada por la electronegatividad generada en la luz tubular por el transporte simultáneo de Na^+ en las

células principales del túbulo colector. Mutaciones en el gen *ATP6V1B1* (OMIM#267300) que codifica la subunidad B1 de la H^+ -ATPasa origina la forma AR asociada con sordera neurosensorial. La forma AR de ATRd sin sordera o con sordera neurosensorial de aparición tardía está causada por mutaciones en el gen *ATP6V0A4* (OMIM#602722), que codifica la subunidad $\alpha 4$ de la H^+ -ATPasa. El bicarbonato, formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de la membrana basolateral mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro de intercambio Cl^-/HCO_3^- que se realiza por la acción de una proteína transportadora, la denominada proteína banda 3 o AE1. La forma AD de ATRd está causada por mutaciones en el gen *SLC4A1* (OMIM#179800), que codifica dicho intercambiador.

Otros subtipos de acidosis tubular renal

La ATR proximal (ATR tipo II) se caracteriza por un defecto en la reabsorción de CO_3H . Se observa con más frecuencia en asociación con una disfunción tubular proximal múltiple en el contexto un síndrome de De Toni-Debré-Fanconi. Existe una forma transitoria (descrita por Juan Rodríguez Soriano) y una forma de origen genético de herencia AR asociada a anomalías oculares y retraso mental causada por mutaciones homocigotas en el gen *SLC4A4* (OMIM#604278), que codifica el transportador basolateral $Na^+-HCO_3^-$. La ATR tipo II puede ser secundaria al uso de drogas y tóxicos (tetraciclina degradada, ifosfamida, valproato) o acontecer en el curso de otras enfermedades (hiperparatiroidismo, síndrome de Leigh). El diagnóstico se realiza al comprobarse la existencia de acidosis metabólica

hiperclorémica con excreción fraccionada de bicarbonato >15%, anión Gap urinario negativo y mecanismos de acidificación distal indemnes.

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) se caracteriza por un defecto conjunto en la secreción tubular distal tanto de H⁺ como de K⁺. No se ha referido una forma primaria. Se ha descrito en casos de hipoaldosteronismo y pseudohipoaldosteronismo, en ciertas situaciones patológicas (uropatía obstructiva, drepanocitosis, nefropatía diabética, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina) y tras el uso de algunos fármacos (trimetoprim, ciclosporina A). En esta variante de ATR, los pacientes acidifican adecuadamente por debajo de 5,5 tras una sobrecarga ácida, si bien son incapaces de aumentar la excreción urinaria de pCO₂ en situaciones de acidosis.

Tratamiento

El tratamiento consiste en la administración de bicarbonato y/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 hipoaldos-

teronismo, se debe administrar fludrocortisona. Si es necesario, se indicarán álcalis.

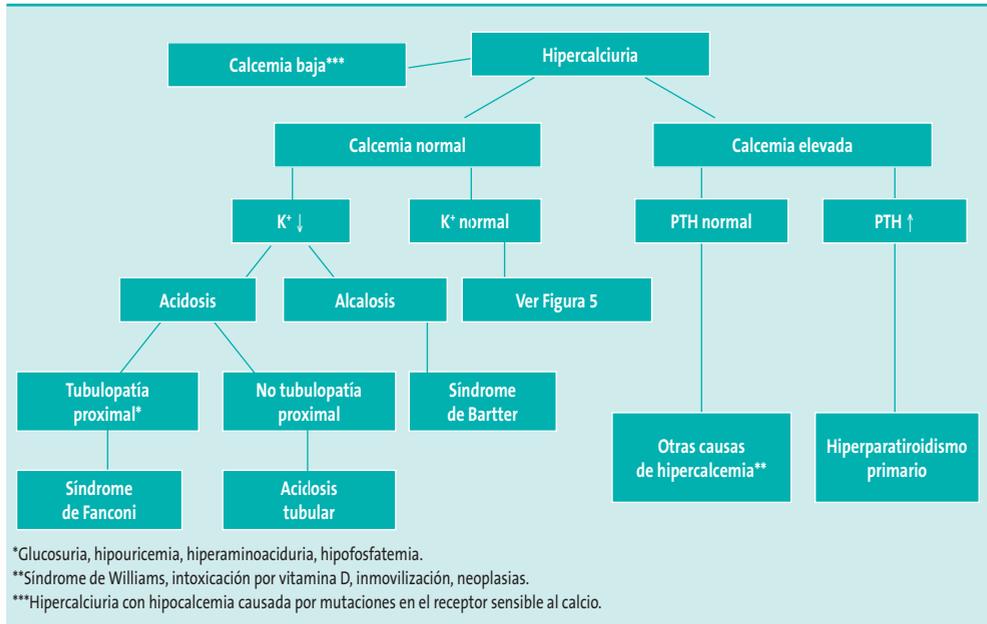
Defectos en la reabsorción de ClNa (Tablas 2 y 3; Figura 4)

Síndrome de Bartter

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

El síndrome de Bartter neonatal representa la variedad más grave. Se caracteriza por presentar polihidramnios, prematuridad, poliuria grave, episodios de deshidratación, hipercalciuria, nefrocalcinosis difusa precoz y los datos bioquímicos antes citados. Se ha descrito un fenotipo peculiar caracterizado por facies triangular con frente prominente, ojos grandes, orejas que protruyen, tejido graso escaso y pobre masa muscular. El Bartter clásico debuta por lo general en los dos primeros años de vida con poliuria, polidipsia, vómitos, estreñimiento, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación y falta de medro. Puede haber síntomas musculares en forma de debilidad muscular y fatiga. A veces se diagnostica por el hallazgo de nefrocalcinosis o en el estudio de una infección urinaria.

La característica diagnóstica fundamental es la hipopotasemia si bien la hipocloremia y la alcalosis metabólica suelen ser universales. En orina se objetiva pérdida salina con excrecio-

Figura 4.


nes fraccionales de Na⁺, K⁺ y Cl⁻ elevadas (similar a tratamiento mantenido con diuréticos de asa). El filtrado glomerular inicialmente está conservado, excepto en algunos casos del tipo 4. El gradiente transtubular de potasio elevado (GTTK >12). Habitualmente existe hipercalciuria, excepto en el tipo 3, en el que es inconstante, e incluso puede observarse hipocalciuria. Se debe realizar ecografía renal (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.

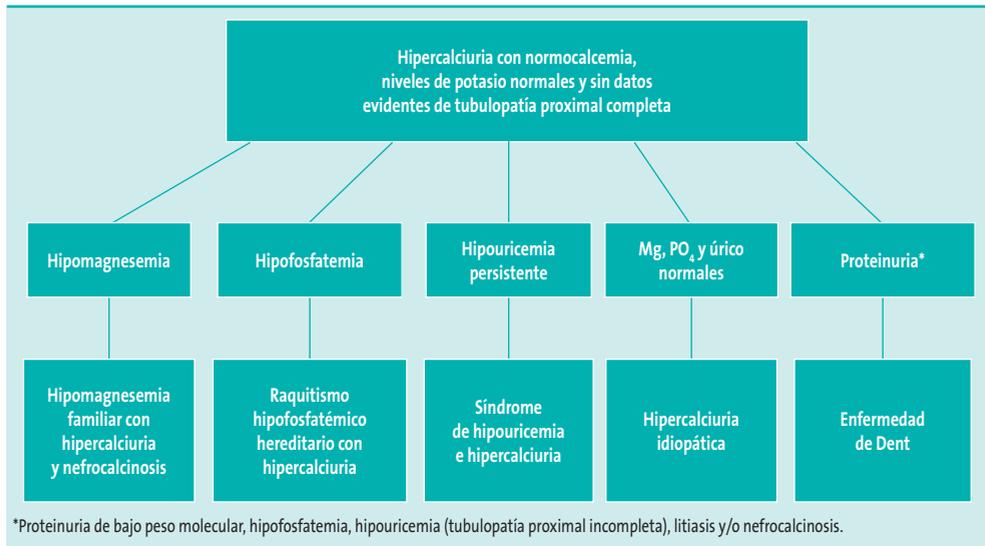
El Bartter neonatal depende de mutaciones en el gen *SLC12A1* (OMIM#601678), que codifica el cotransportador Na-K-2Cl (en el que actúa la furosemida) del asa ascendente de Henle K

(Bartter tipo I) y del gen *KCNJ1* (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 se caracteriza por la presencia simultánea de una deleción en el gen *CLCNKA* y de una mutación “missense” en el gen *BSND*. La indemnidad de la barttina, en

Figura 5.



este caso, no pudo evitar la aparición de la sordera, lo que denota, además, la heterogeneidad genética de los pacientes con síndrome de Bartter y sordera.

El tipo V es producido por mutaciones “de ganancia de función” en el gen *CASR* (OMIM#601198), que codifica el receptor sensible a calcio. La activación del receptor sensible a calcio inhibe la actividad del canal ROMK y, secundariamente, reduce la reabsorción de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle.

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 hipercalcemia, que secundariamente estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, cuya hiperactividad es responsable del resto de las características del síndrome. La alcalosis metabólica crónica se

debe a la pérdida de ácidos no volátiles del fluido extracelular y a la incapacidad renal para excretar bicarbonato por la contracción de volumen y la depleción de K⁺ o Cl⁻. La hipocausia resulta de la disfunción de los canales de cloro (ClC-Ka y ClC-Kb) o la inactividad de la barttina en el oído y que son necesarios para mantener una concentración elevada de K⁺ en la endolinfa, requisito para una audición adecuada.

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

Enfermedad de Gitelman

Está causada por mutaciones inactivantes del gen *SLC12A3* (OMIM#263800), que codifica el cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ sensible a tiacidas del túbulo contorneado distal, lo que produce una pérdida urinaria de ClNa con la subsiguiente depleción moderada de volumen y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hipopotasemia y alcalosis metabólica secundaria. Se evidencia una reducción en la expresión del canal de Mg^{2+} TRPM6 en la membrana apical de las células del TCD que es responsable de la hipomagnesemia y un aumento en la reabsorción de Ca^{2+} que causa la hipocalciuria. El cuadro clínico recuerda al de un paciente en tratamiento crónico con tiacidas.

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

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 y mag-

nesio endovenosos. Se pueden añadir diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona (amilorida, triamtereno, espironolactona) e indometacina. 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.

Pseudohipopaldosteronismo tipo I

Se trata de una enfermedad hereditaria caracterizada por pérdida salina con hipovolemia, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis metabólica (acidosis tubular renal tipo IV) con niveles elevados de renina y aldosterona. La variante renal es la más frecuente, se hereda con carácter AD y está causada por mutaciones en el gen *NR3C2* (OMIM#177735), que codifica la síntesis del receptor mineralocorticoide humano (4q31.1). Se manifiesta en la primera infancia por polihidramnios, fallo de crecimiento, pérdida de peso, vómitos, deshidratación, pérdida salina renal, hiperpotasemia, hiponatremia y acidosis metabólica con gran aumento de renina y aldosterona en plasma. En las familias afectas pueden existir individuos aparentemente asintomáticos. El tratamiento se basa en suplementos de cloruro sódico, pudiendo existir una mejoría espontánea a partir de uno a tres años de vida. La variante sistémica se hereda con carácter AR y está causada por mutaciones con pérdida de función de uno de los genes codificadores *SNCC1A*, *SNCC1B* y *SNCC1G* (OMIM#264350), de las 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 en riñón, colon, glándulas sudoríparas y glándulas salivares. La sintomatología

aparece al nacimiento con pérdida salina masiva, poliuria, deshidratación y posible muerte. Se comprueba un aumento de la concentración de electrolitos en sudor y saliva. El tratamiento consisten en la administración de suplementos de cloruro sódico y, si es necesario, resinas de intercambio para controlar la hipotansemia.

Incremento en la reabsorción de ClNa asociado a hipertensión arterial (Tabla 3)

Enfermedad de Liddle

Es una tubulopatía AD causada por mutaciones de ganancia de función en los genes *SNCC1B* y *SNCC1G* (OMIM#177200), que codifican las subunidades δ y δ 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 grave, alcalosis metabólica e hipotansemia. Los niveles de renina y aldosterona se encuentran muy reducidos. El tratamiento se basa en diuréticos como triamtereno o amilorida.

Enfermedad de Gordon (pseudohipoadosteronismo tipo II)

Se transmite de forma AD y es debido 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 transporte tubular de Na^+ y Cl^- en el túbulo

distal. Puede haber mutaciones también en el gen *KLHL3* (OMIM#614495) y *CUL3* (OMIM#614496). Los individuos afectados presentan hipertensión, talla baja, hipotansemia, acidosis metabólica (acidosis tubular distal tipo IV) y un descenso de los niveles plasmáticos de renina y aldosterona. Característicamente, algunos pacientes presentan hipercalcemia. La hipertensión es sensible al tratamiento con tiazidas.

Trastornos en la reabsorción de magnesio (Tablas 2 y 4; Figuras 5 y 6)

Hipomagnesemia con hipercalcemia y nefrocalcinosis

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 ascendente de Henle. Se manifiesta en forma de tetania, convulsiones, poliuria, infección urinaria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, con evolución hacia enfermedad renal crónica. Es frecuente, además, la afectación ocular con miopía maligna, nistagmus, coloboma y keracono, sobre todo cuando existen mutaciones en el gen *CLDN19*. En los exámenes de laboratorio se detecta hipomagnesemia con hipermagnesiuria y, con frecuencia, elevación de la urea y la creatinina plasmáticas. La ausencia de hipomagnesemia no descarta el diagnóstico si existe fallo renal crónico instaurado. En orina existe una excreción muy aumentada de calcio y magnesio. El tratamiento con suplementos de magnesio, citrato potásico y sintomático no suele prevenir el fallo renal progresivo.

Otras causas de hipomagnesemia

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

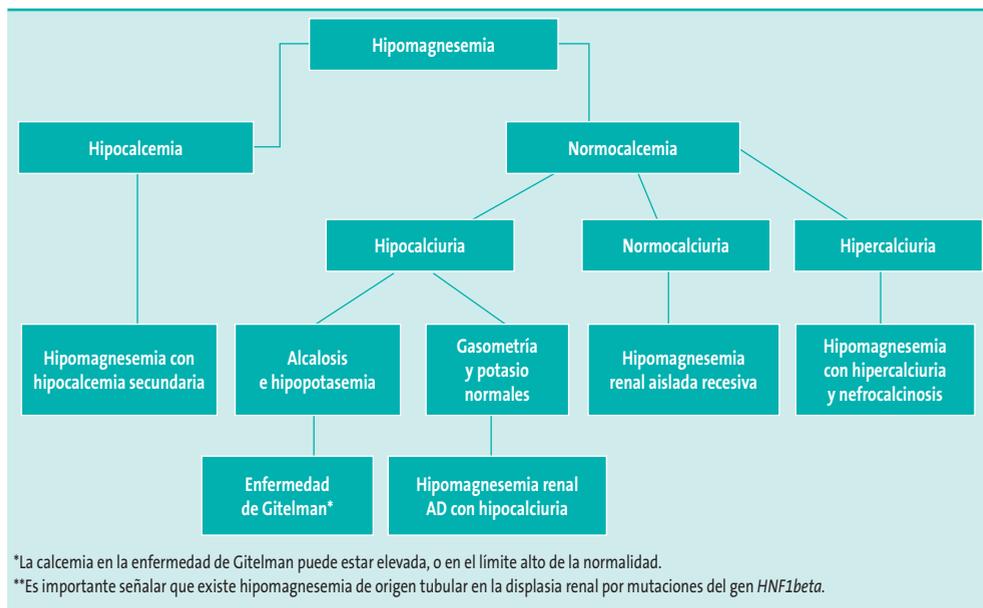
Trastornos del transporte del agua (Tablas 3 y 4)

Diabetes insípida nefrogénica (DIN)

Es un trastorno de la reabsorción de agua en el túbulo colector. Puede ser de origen genético o secundario. Se manifiesta por la excreción de grandes cantidades de orina muy diluida, dada la incapacidad de concentrar la orina debido al fallo de respuesta tubular a la hormona antidiurética (ADH) o vasopresina. La forma de herencia más frecuente de la DIN primaria

(90% de los casos) es la recesiva ligada al cromosoma X (OMIM#304800) y está causada por mutaciones del gen que codifica el AVPR2, en la región Xq28. En un 10% de los pacientes la DIN es AR (OMIM#125800) por mutaciones del gen que codifica la aquaporina 2 (AQP2), localizado en el cromosoma 12q13, y 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 tubulointersticiales crónicas (poliquistosis, uropatía obstructiva, displasia renal, nefronoptosis, insuficiencia renal, depleción de potasio o hipercalcemia crónicas) o puede ser secundaria a fármacos (litio, colchicina, anfotericina B, vincristina). En la DIN de origen genético, los síntomas aparecen en las primeras semanas de vida. Las manifestaciones iniciales en los

Figura 6.



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 su incidencia es baja en niños adecuadamente tratados.

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

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 gastrostomía o de sonda nasogástrica 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 renal. La indometacina reduce el volumen urinario cuando se asocia a diuréticos tiazídicos. También puede ser eficaz la asociación de amilorida con la hidroclorotiazida.

Tubulopatías por alteración en el transporte de calcio (Tabla 4; Figuras 4 y 5)

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

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

Mención especial a la Dra. Gema Ariceta Iraola, que ha realizado la revisión externa de este capítulo.

Los criterios y opiniones que aparecen en este capítulo son una ayuda a la toma de decisiones en la atención sanitaria, sin ser de obligado cumplimiento, y no sustituyen al juicio clínico del personal sanitario.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Ariceta G, Rodríguez Soriano J. Inherited tubulopathies with metabolic alkalosis. *Semin Nephrol.* 2006;26(6):422-33.
- Asociación Española de Nefrología Pediátrica. *Nefrología Pediátrica, Manual Práctico.* Editorial Médica Panamericana, 2011.
- Bartter FC, Pronove P, Gill JR Jr, MacCardle RC, Diller E. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. *Am J Med.* 1962;33:811-28.
- Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006;13(2):96-104.
- Chadha V, Alon US. Hereditary renal tubular disorders. *Semin Nephrol.* 2009;29:399-411.
- Claverie-Martín F, Ramos-Trujillo E, García-Nieto V. Dent's disease: clinical features and molecular basis. *Pediatr Nephrol.* 2011;26:693-704.
- Dent CE, Friedman M. Hypercalcuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child.* 1964;39:240-9.
- Emmet M. Bartter and Gitelman syndromes [en línea] [actualizado el 01/08/2013]. Disponible en: www.uptodate.com
- García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez-Iturbe B (eds.). *Nefrología Pediátrica*, 2.ª ed. Madrid: Editorial Grupo Aula Médica; 2006.
- Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1966;79:221-35.
- Gordillo Paniagua G, Exeni R, Cruz J. *Nefrología Pediátrica*, 3.ª ed. Editorial Elsevier; 2009.
- Rees L, Brogan P, Bockenhauer D, Webb N. *Paediatric Nephrology*. 2.ª ed. Oxford University Press; 2012.
- Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2160-70.
- Rodríguez-Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol.* 1998;12:315-27.
- Scheinman SJ. Dent's disease (X-linked recessive nephrolithiasis) [en línea] [actualizado el 25/04/2014]. Disponible en: www.uptodate.com