

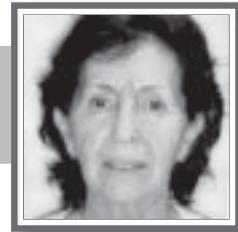
# Capítulo 4

# Tubulopatías

06



# Tubulopatías



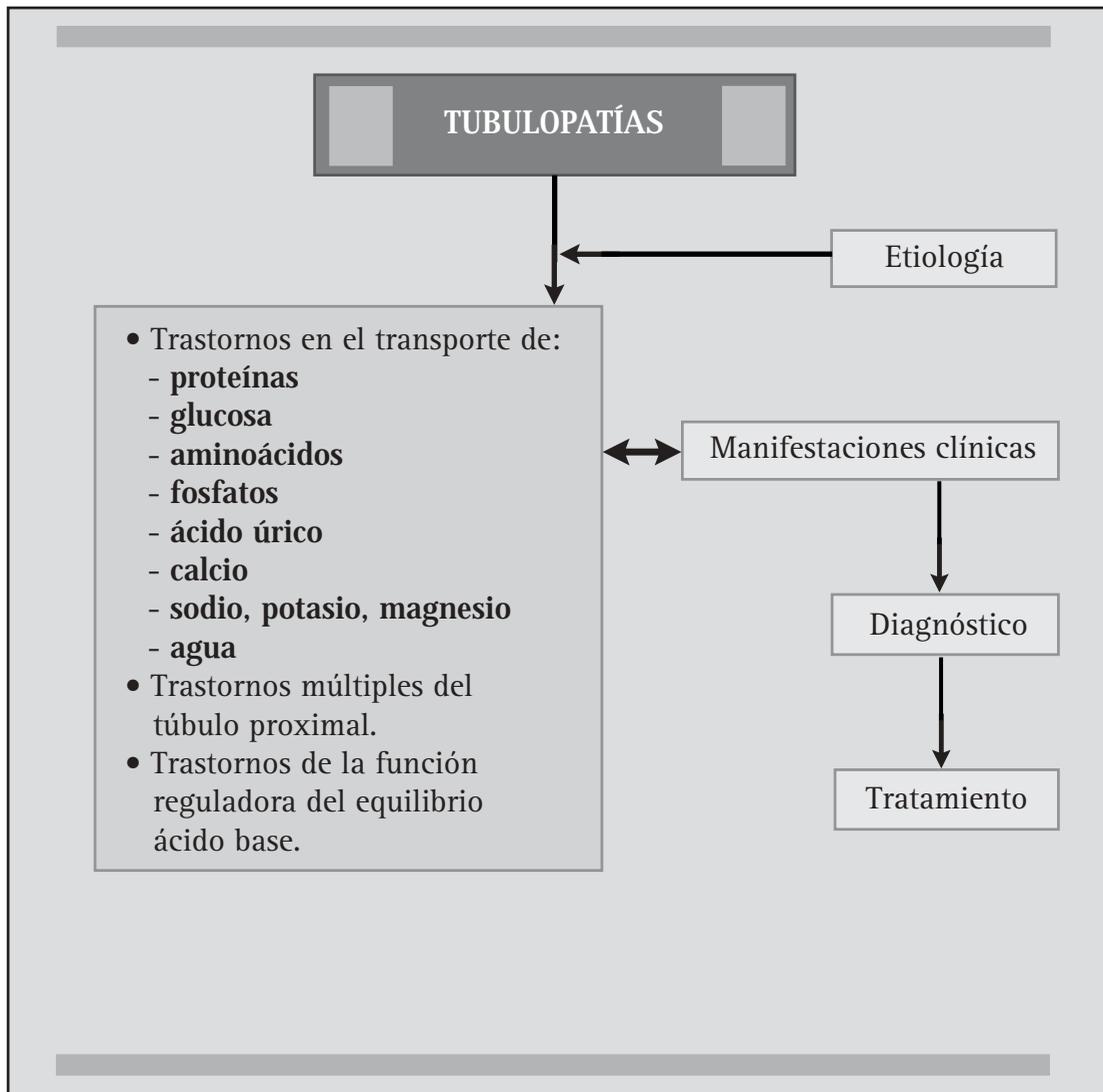
## Dra. Elida Inchaurregui

Pediatra Nefróloga. Jefa del Servicio de Nefrología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Pediatra Nefróloga de la Clínica Universitaria Reina Fabiola. Universidad Católica de Córdoba. Secretaria del Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría (Filial Córdoba).

## Objetivos

- Recordar la fisiología tubular.
- Clasificar a las enfermedades tubulares renales en función del tipo de trastorno al que responden.
- Describir la clínica general y la específica de cada una de las tubulopatías.
- Realizar diagnóstico a partir de la clínica y de los estudios complementarios correspondientes.
- Indicar el tratamiento.
- Realizar la derivación oportuna al especialista en los casos que corresponda.

## Esquema de contenidos



# Introducción

Las enfermedades tubulares o tubulopatías se definen como alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular aislada o generalizada, con filtración glomerular normal al inicio de las manifestaciones clínicas.

Las disfunciones tubulares pueden ser **simples o complejas**, según se afecte el transporte de una o varias sustancias; a su vez, pueden representar una alteración primaria del transporte tubular o ser la consecuencia de un trastorno secundario. Las **tubulopatías primarias** tienen generalmente un carácter hereditario y las **secundarias** se ponen en evidencia en el curso de otras enfermedades o como consecuencia de medicamentos o agentes nefrotóxicos.

## Fisiología Tubular

El transporte renal de una sustancia se puede resumir en un proceso de filtración glomerular seguido de una reabsorción y/o secreción tubular. El filtrado glomerular se diferencia del plasma en que carece de proteínas de peso molecular superior a 70.000 daltons o de las sustancias de bajo peso molecular que circulan unidas a proteínas. El filtrado glomerular representa aproximadamente un 20% del flujo plasmático renal.

A nivel del túbulo proximal se absorben un 60-80% del agua y sodio filtrado, glucosa, aminoácidos, proteínas de bajo peso molecular, potasio, bicarbonato y citratos, además los ácidos orgánicos y porcentajes elevados de fósforo y calcio.

A nivel del Asa de Henle se reabsorbe un 25% del cloruro de sodio filtrado y también tiene lugar la absorción de bicarbonato, calcio, magnesio y se produce secreción de potasio. En la porción descendente del asa de Henle se produce un proceso de concentración urinaria por reabsorción de 15% del agua filtrada, mientras que el asa ascendente es impermeable al agua.

En el túbulo distal se reabsorbe el 7% del agua filtrada además de sodio y cloro; en este segmento se secreta el potasio y los hidrogeniones.

El túbulo colector con sus diferentes tipos celulares es responsable de la reabsorción del agua bajo el control de la hormona antidiurética, de la reabsorción de 2% del sodio filtrado bajo control de la aldosterona, de la secreción de potasio y de la regulación del equilibrio ácido-base. A este nivel tienen lugar las modificaciones últimas en la calidad de orina (*ver Anexo 1*).

La estructura del túbulo renal es muy heterogénea, cada segmento posee células especializadas para una función específica.

En las últimas décadas los aportes de la genética y de la biología molecular han permitido comprender el complejo funcionamiento de la célula tubular aislada (*ver Anexo 2*).

Pueden distinguirse en las tubulopatías los siguientes **tipos patogénicos**:

- 1) Trastornos de reabsorción
- 2) Trastornos de secreción
- 3) Trastornos de transporte hormona-dependientes.

# Clasificación de las tubulopatías

- Tabla 1 -  
Clasificación de las enfermedades tubulares renales

Trastornos del transporte de:	
<b>Proteínas</b>	Proteinuria tubular
<b>Glucosa</b>	Glucosuria renal hereditaria
<b>Aminoácidos</b>	Cistinuria Hipercistinuria aislada Hiperaminoaciduria dibásica Enfermedad de Hartnup Malabsorción de metionina Histidinuria Iminoglicinuria familiar y otras glicinurias Aminoaciduria dicarboxilica Aminoacidurias renales no específicas
<b>Fosfato</b>	Hipofosfatemia familiar Seudohipoparatiroidismo
<b>Ácido úrico</b>	Hipouricemia de origen renal
<b>Calcio</b>	Hiper calciuria idiopática
<b>Sodio, potasio y magnesio</b>	Pseudohipoaldosteronismo tipo 1 Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (Síndrome de Gordon) Síndrome de Bartter Síndrome de Gitelman Síndrome de Liddle Deficiencia de 11 $\beta$ - hidroxisteroide deshidrogenasa Hipomagnesemia-hiper calciuria familiar
<b>Agua</b>	Diabetes insípida nefrogénica
<b>Trastornos múltiples del túbulo proximal</b>	Síndrome de Fanconi idiopático o secundario
<b>Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-base</b>	Acidosis tubular renal

Fuente: Rodríguez Soriano J. Tubulopatías de Nefrología Clínica. Avendaño H. 2ª edición, 2003: 559.

# Clínica de las tubulopatías

Los síntomas y la edad en que se presentan varían en las distintas tubulopatías. Se debe indagar sobre antecedentes perinatales de riesgo: prematurez, polihidramnios, bajo peso y antecedentes familiares de co-sanguineidad.

## Cuadro clínico general

- Astenia, irritabilidad.
- Avidez por el agua, deshidratación.
- Poliuria, polidipsia.
- Anorexia, vómitos, dificultad para la alimentación.
- Infección urinaria.
- Tetania, raquitismo.
- Retraso pondoestatural.
- Alteraciones electrolíticas.
- Alteraciones en el equilibrio ácido-base.
- Litiasis renal o nefrocalcinosis.
- Anomalías oculares y/o hipoacusia.

La poliuria por alteración de la concentración urinaria se asocia con deshidratación y reducción del volumen extracelular con o sin pérdida salina.

**Antes de sospechar una tubulopatía se descartarán anomalías estructurales de la vía urinaria (hipoplasia-displasia renal, uropatías severas) o nefropatías con descenso del filtrado glomerular (insuficiencia renal crónica-nefronoptosis) en las que también está reducida la capacidad de concentración tubular.**

# Trastornos del transporte de glucosa

## Glucosuria renal

Es la consecuencia de un defecto hereditario, autosómico dominante, de reabsorción de glucosa en el túbulo renal (0,5-1% de la población general).

Se caracteriza por: presencia de glucosuria, glucemia normal, utilización normal de hidratos de carbono y ausencia de otras anomalías tubulares.

Existen dos tipos: Tipo A en el que tanto el umbral como el transporte tubular máximo de glucosa o tasa máxima de reabsorción de glucosa (Tm G) están disminuidos, y tipo

B (forma más benigna) donde el umbral está disminuido pero el transporte máximo de glucosa ( $T_m G$ ) es normal.

El **diagnóstico** suele ser casual, pues generalmente son asintomáticos; a veces presentan intolerancia al ayuno o poliuria-polidipsia como consecuencia de la diuresis osmótica. No requiere tratamiento ni restricción dietética.

## Trastornos del transporte de aminoácidos

Las aminoacidurias son un grupo de enfermedades en las que un aminoácido o un grupo de aminoácidos son excretados en exceso por la orina.

A diferencia de los errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos, el nivel de aminoácidos en plasma es normal.

### Cistinuria

Es una enfermedad común, incidencia de 1/20.000 nacimientos, representa un trastorno hereditario del transporte tubular e intestinal de cistina y de aminoácidos dibásicos (lisina, arginina y ornitina).

Se hereda con carácter autosómico recesivo. Se clasifica en tipo I y tipo no I debido a que los homocigotos presentan diferencias en el transporte intestinal de aminoácidos y a que los heterocigotos presentan intensidades variables en la excreción de cistina y aminoácidos dibásicos. El mecanismo patogénico de la cistinuria es un defecto en el transporte transepitelial de estos aminoácidos en el túbulo proximal e intestino delgado.

Los que padecen esta enfermedad tienen predisposición a formar cálculos renales, éstos se forman cuando la concentración urinaria de cistina supera 250 mg de cistina por gramo de creatinina.

Los cálculos de cistina pueden producir considerable morbilidad que incluye obstrucción urinaria, cólicos, infección, pérdida de la función renal. La cistinuria es causa del 6-8% de la urolitiasis en niños.

Los cálculos pueden aparecer precozmente y pueden variar desde arenillas a grandes cálculos coraliformes. Los cálculos de cistina son radiopacos debido a la densidad de la molécula sulfúrica y pueden actuar como nido para el oxalato de calcio. Es frecuente la aparición de cólicos y en casos graves, deterioro de la función renal.

El **diagnóstico** se realiza por la demostración de la hiperaminoaciduria y debe sospecharse cuando en la orina fresca aparecen los cristales de cistina. Se confirma con el test de Brandt, color púrpura cuando a la orina se añade cianuro sódico y nitroprusiato potásico; este test detecta 75 a 125 mg de cistina por gramo de creatinina. El test definitivo es medir la concentración de cistina en la orina por cromatografía, ya que los homocigotos excretan más de 250 mg por gramo de creatinina.

El **tratamiento** consiste en aumentar la solubilidad de la cistina; esto se logra con el aumento de la ingesta de líquidos y la alcalinización de la orina con citrato de potasio

(1-2 mE/kg/día) hasta alcanzar un pH de 7 u 8. Además se recomienda restricción de sodio en la dieta.

## Enfermedad de Hartnup

Esta enfermedad está caracterizada por mala absorción intestinal y masiva aminoaciduria (alanina, fenilalanina, serina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, treonina, triptofano, histidina, glutamina y asparagina). Los valores normales de estos aminoácidos se hallan en el límite inferior de la normalidad.

Esta enfermedad es hereditaria, autosómico recesiva y su incidencia se estima en 1:20.000 nacidos vivos. Los heterocigotos tienen excreción normal de ácidos en condiciones normales. En los homocigotos los hallazgos clínicos incluyen fotosensibilidad, ataxia cerebelosa y manifestaciones psiquiátricas semejantes a la pelagra. Esta sintomatología está causada por mala absorción y pérdida urinaria de triptofano, un aminoácido esencial para la síntesis de niacina.

Los pacientes con esta enfermedad responden al tratamiento con nicotinamida, 40 a 100 mg/día. Más recientemente la administración oral de una forma liposoluble de triptofano (tryptophan ethylester) ha demostrado aumentar los niveles séricos de triptofano revirtiendo la sintomatología.

## Trastornos del transporte de fosfatos

### Hipofosfatemia familiar ligada al sexo

Esta enfermedad también llamada raquitismo hipofosfatémico resistente a vitamina D, raquitismo hipofosfatémico familiar, se trasmite a través de una herencia dominante ligada al cromosoma X. Pueden presentarse formas esporádicas.

**Manifestaciones clínicas y de laboratorio:** los signos clínicos se hacen evidentes alrededor del año cuando el niño adopta la posición de pie y comienza a caminar, sin embargo desde los 6 meses de edad puede manifestarse retardo del crecimiento, deformidades craneanas y de los miembros inferiores (coxa vara, genu valgum), retardo en la dentición. La hipofosfatemia es constante con aumento de la fosfatasa alcalina. El calcio sérico es normal. La reabsorción tubular de fosfato está disminuida con aumento en la excreción en la orina. Las alteraciones radiológicas son semejantes a otros tipos de raquitismo, alteraciones típicas en las regiones epifisiarias de los huesos largos. La metafisis femoral distal presenta un aspecto del hueso trabeculado que remeda una "cota de mallas".

– Foto 1 –

**Radiografía de un paciente con raquitismo hipofosfatémico con las alteraciones típicas en miembros inferiores**



El **diagnóstico** debe sospecharse ante la presencia de un niño raquítico con hipofosfate-mia (1-1.5 mg/dl) y se confirma con la demostración de la fosfaturia con reducción de la reabsorción tubular del fosfato, oscilando los valores entre 40 y 65% (valor normal 80%). Los valores séricos de PTH son normales.

El **tratamiento** de elección es el suplemento oral de fosfatos con un análogo de la vitamina D. La administración de fosfato debe ser continua, cada 4 horas, la dosis es de 70 a 100 mg/kg/día, se puede utilizar la solución de Joulie o preparados comerciales de fosfato. La administración de Calcitriol (15 a 60 ng/kg/día) es mandatoria para lograr la curación ósea y prevenir el hiperparatiroidismo secundario. Deben determinarse regularmente los niveles de calcio y calciuria.

Los procedimientos quirúrgicos para corregir deformidades esqueléticas podrán efectuarse después de cierre epifisiario. Deberá suspenderse la vitamina D y los fosfatos antes de la cirugía y mientras dure la inmovilización para evitar calcificaciones metastásicas por la hipercalcemia.

El tratamiento precoz y adecuado de esta enfermedad evita deformidades óseas. No obstante aquellos pacientes que no logran el crecimiento normal pueden ser candidatos a un tratamiento con hormona de crecimiento.

## Trastornos múltiples del túbulo proximal

### Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi o Síndrome de Fanconi

Disfunción múltiple del túbulo proximal caracterizada por un trastorno en la reabsorción de la glucosa, aminoácidos, fosfato y bicarbonato, expresándose clínicamente por glucosuria, aminoaciduria generalizada, hiperfosfaturia y acidosis tubular proximal. Frecuentemente se presenta proteinuria de tipo tubular, hiperuricosuria, inadecuado manejo de sodio y potasio, incapacidad para concentrar la orina.

El término de Síndrome de Fanconi se utiliza para designar cualquier disfunción compleja del túbulo proximal independiente de la etiología.

Este Síndrome se debe probablemente a un daño enzimático no específico de la célula tubular proximal, que afectaría algún componente metabólico imprescindible en la función de transporte.

Las **manifestaciones clínicas** dependen del grado de la afectación tubular y de la etiología del síndrome; en el niño domina el cuadro del retraso de crecimiento y el raquitismo que no responde a la vitamina D. La poliuria **siempre está presente** y puede ser causa de fiebre y deshidratación inexplicadas. Suelen tener anorexia, vómitos intermitentes y debilidad muscular.

En el laboratorio la hipofosfate-mia, normocalcemia y aumento de la fosfatasa alcalina junto con una acidosis hiperclorémica con hipopotasemia son la regla. En el análisis de orina encontramos glucosuria, proteinuria, hiperaminociduria, hiperfosfaturia e hiperuricosuria.

## Características del Síndrome de Fanconi

- Acidosis
- Deshidratación
- Retardo del crecimiento
- Poliuria
- Raquitismo
- Hiperaminoaciduria
- Hipocalemia
- Hipofosfatemia
- Hipouricemia
- Glucosuria
- Proteinuria
- Hipocarnitemia

- Tabla 2 -

### Clasificación etiológica del Síndrome de Fanconi

Síndrome de Fanconi de origen genético	
<b>Idiopático</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Esporádico</li> <li>- Herencia Autosómica dominante</li> <li>- Herencia Autosómica recesiva</li> <li>- Herencia recesiva ligada al sexo (Síndrome de Dent-Friedman)</li> </ul>
<b>Asociado a enfermedades genéticas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cistinosis</li> <li>- Tirosinemia tipo 1</li> <li>- Intolerancia hereditaria a la fructosa</li> <li>- Galactosemia</li> <li>- Síndrome de Bickel Fanconi</li> <li>- Enfermedad de Wilson</li> <li>- Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1</li> <li>- Síndrome del óculo-cerebro-renal de Lowe</li> <li>- Citopatías mitocondriales</li> </ul>
Síndrome de Fanconi de origen adquirido	
<b>Asociado a enfermedades adquiridas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mieloma múltiple y otras disproteínas</li> <li>- Síndrome nefrótico idiopático</li> <li>- Nefritis intersticial aguda con anticuerpos antimembrana basal tubular</li> <li>- Trasplante renal</li> <li>- Enfermedades malignas</li> </ul>
<b>Asociado a medicamentos y tóxicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tetraciclina degradada</li> <li>- Metil-3-cromona</li> <li>- Gentamicina y otros aminoglucósidos</li> <li>- Metales pesados (mercurio, uranio, plomo, cadmio, platino)</li> <li>- Ifosfamida</li> <li>- Ácido maleico, lisol, tolueno</li> <li>- Ácido valproico</li> <li>- Ranitidina</li> </ul>
<b>Modelos experimentales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ácido maleico</li> <li>- Cadmio</li> <li>- Dimetiléster de cistina</li> <li>- Succinil-acetona</li> </ul>

Fuente: Pintos Morell y cols. Tubulopatías proximales complejas. Nefrología Pediátrica. García Nieto, Santos F. 2000: 101.

## Síndrome de Fanconi de origen genético

### 1. Síndrome de Fanconi idiopático

Se incluyen en esta denominación casos de síndrome de Fanconi **sin causa conocida**. La mayoría de los casos son esporádicos. Se han descrito casos familiares lo que sugiere una herencia autosómico recesiva o dominante. Antes de catalogar esta enfermedad como idiopática en el niño, se debe descartar una cistinosis debido al mal pronóstico de ésta.

Una forma de S. de Fanconi idiopático es el **Síndrome de DENT**. Se presenta en varones y asocia, en el niño, una tubulopatía proximal compleja con proteinuria de bajo peso molecular (B-2 microglobulina, lisozina y proteína transportadora del retinol) e hipercalciuria y nefrolitiasis, mientras que en el adulto se manifiesta por litiasis e insuficiencia renal crónica.

### 2. Síndrome de Fanconi asociado a enfermedades genéticas

#### • Cistinosis

La cistinosis es una enfermedad metabólica que se hereda de modo autosómico recesivo caracterizada por una elevación del contenido intracelular de cistina libre (no proteica), que se acumula en el interior de los lisosomas debido a un defecto del transporte de salida a través de su membrana. Se forman cristales de cistina que se depositan en leucocitos, fibroblastos, córnea, conjuntiva, médula ósea, nódulos linfáticos y otros órganos (hígado, bazo y páncreas, pulmón e intestino).

Se distinguen tres tipos de cistinosis: del adulto, adolescente e infantil.

El **tipo infantil o nefropático** es la forma más frecuente y más grave. Se transmite por herencia autosómico recesiva. La incidencia aproximada es 1/200.000 nacidos vivos, con una frecuencia de heterocigotos de 1/286 en la población general.

**Manifestaciones clínicas de la cistinosis infantil o nefropática:** los enfermos son normales al nacimiento excepto por una menor pigmentación cutánea, el crecimiento es normal hasta el sexto mes de vida momento en que aparece retraso pondoestatural, anorexia, irritabilidad, raquitismo, poliuria, polidipsia, vómitos, deshidratación con acidosis y fiebre, como resultado del síndrome de Fanconi.

Algunos pacientes pueden presentar episodios de postración, hipotonía y colapso cardiovascular que guardan relación con la hipocalemia y acidosis metabólica severa. El aspecto clínico predominante es el de una tubulopatía, cuya evolución es hacia la insuficiencia renal terminal antes del período de la pubertad.

La fotofobia y la disminución de la agudeza visual, por depósitos de cristales de cistina en la córnea, pueden estar presentes en los primeros años de la vida.

El **diagnóstico** se realiza estudiando el contenido de cistina libre en leucocitos o fibroblastos. En individuos normales la concentración intracelular de cistina es inferior a 0,2 nmol de cistina/mg de proteína celular mientras que en pacientes con cistinosis los valores son de 5 a 10 nmol de cistina /mg de proteína celular.

El contenido de cistina puede determinarse también en conjuntiva, uñas o cultivo de fibroblastos. Esta determinación es difícil por lo que el diagnóstico se basa en la presencia de cristales birrefringentes en el examen corneal con lámpara de hendidura o en leucocitos aspirados de médula ósea, tejido renal o mucosa rectal.

**Tratamiento:** el aporte de bicarbonato de sodio, potasio, vitamina D conduce a una rápida mejoría del estado general. El tratamiento específico es la cisteamina que, administrada precozmente, retrasaría la edad de aparición de la insuficiencia renal. La cisteamina ingresa al interior de la célula y se une a la cistina formando disulfuro de cisteamina-cistina y de esta forma puede salir del lisosoma. Se administra como bitartrato de cisteamina

(Cystagon). La recomendación es iniciar el tratamiento inmediatamente realizado el diagnóstico con 10 mg/kg/día repartido en 4 tomas, aumentando la dosis cada 4 a 6 semanas. El objetivo de la terapia es mantener los niveles de cistina por debajo de 1.0 nmol/mg de proteína celular. Con este tratamiento se intenta retrasar la edad de aparición de la insuficiencia renal.

Con el uso de la diálisis y el trasplante renal mejoró la supervivencia, pero nuevas complicaciones de la cistinosis han sido reconocidas como hipotiroidismo, hepatoesplenomegalia, hipertensión portal, pérdida de la agudeza visual, diabetes mellitas, miopatía grave, daño neurológico progresivo con atrofia cerebral.

## • Síndrome de Lowe

También llamado Síndrome óculocerebrorenal se caracteriza por cataratas congénita y glaucoma, severo retardo mental, hipotonía generalizada con arreflexia y compromiso renal. Las alteraciones renales son las del síndrome de Fanconi que suelen aparecer en el primer año de la vida.

Esta enfermedad es transmitida de modo recesivo ligado al sexo. El gen se expresa en numerosos tejidos pero las consecuencias de sus mutaciones se limitan al ojo, cerebro y riñón. El **tratamiento** es sintomático.

## • Enfermedad de Wilson

Es un desorden en el metabolismo del cobre que afecta fundamentalmente al hígado, sistema nervioso central (degeneración hepatolenticular) y riñón. Aproximadamente 40% de los pacientes presentan compromiso hepático, 40% síntomas extrapiramidales y 20% alteraciones psiquiátricas o del comportamiento. Los síntomas raramente se presentan antes de los 6 años de edad, la forma de presentación en niños suele ser la hepatitis crónica activa o cirrosis hepática con escasa manifestación neurológica. Un anillo corneal (Kaiser-Fleischer) de color marrón-verdoso es patognomónico de esta enfermedad en el examen oftalmológico con lámpara de hendidura.

El problema en la enfermedad de Wilson es un defecto en la ATPasa que transporta el cobre a nivel del hígado, lo que lleva a una alteración en la excreción biliar del cobre y a la incorporación del cobre a la ceruloplasmina; estas anomalías causan una acumulación intracelular de cobre en el hígado y posteriormente en cerebro, córnea y túbulo proximal. La afectación del túbulo conduce a la aparición del síndrome de Fanconi, generalmente antes del inicio de la enfermedad hepática.

El **diagnóstico** se realiza dosando los niveles de ceruloplasmina en suero que están disminuidos en el 96% de los pacientes y del cobre en orina que está significativamente aumentados. El **tratamiento** con D-penicilamida, que actúa como quelante del cobre, revierte la disfunción renal y puede revertir la enfermedad hepática y neurológica dependiendo del grado de daño previo al comienzo de la terapia.

## • Citopatías mitocondriales

Se han reconocido un grupo de enfermedades relacionadas a disfunción de las mitocondrias en diversos tejidos denominadas citopatías mitocondriales, causadas por anomalía en el DNA mitocondrial que lleva a alteración en la fosforilación oxidativa. La manifestación renal más común es el síndrome de Fanconi, las manifestaciones extrarrenales son constantes e incluyen síntomas neurológicos tales como miopatía, ataxia, convulsiones y neuropatía óptica, pancitopenia, insuficiencia pancreática, diabetes, miocardiopatía, etc.

Una característica de esta enfermedad es el elevado nivel de lactato en suero y líquido cefalorraquídeo, asociado con una relación lactato-piruvato alterada, lo que sugiere un defecto en la cadena respiratoria de la mitocondria.

# Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-base

## Acidosis tubular renal

La acidosis tubular renal (ATR) representa un síndrome clínico en el cual un defecto, congénito o adquirido del túbulo renal hace que la concentración plasmática de bicarbonato no sea mantenida en presencia de una normal producción de ácidos. La **acidosis metabólica** resulta de una **disminución en la excreción neta de ácidos o un defecto en la reabsorción tubular de bicarbonato**. La ATR clínicamente está caracterizada por: acidosis metabólica hiperclorémica con anión restante (anión gap) normal.

El anión restante es igual a  $(Na + K) - (Cl + \text{Bicarb.})$ . Normal: 12 a 16

Desde el punto de vista clínico y fisiopatológico se clasifican en:

- ATR proximal o tipo 2.
- ATR distal o tipo 1.
- ATR hipercaliémica o tipo 4.

### Regulación renal del equilibrio ácido básico

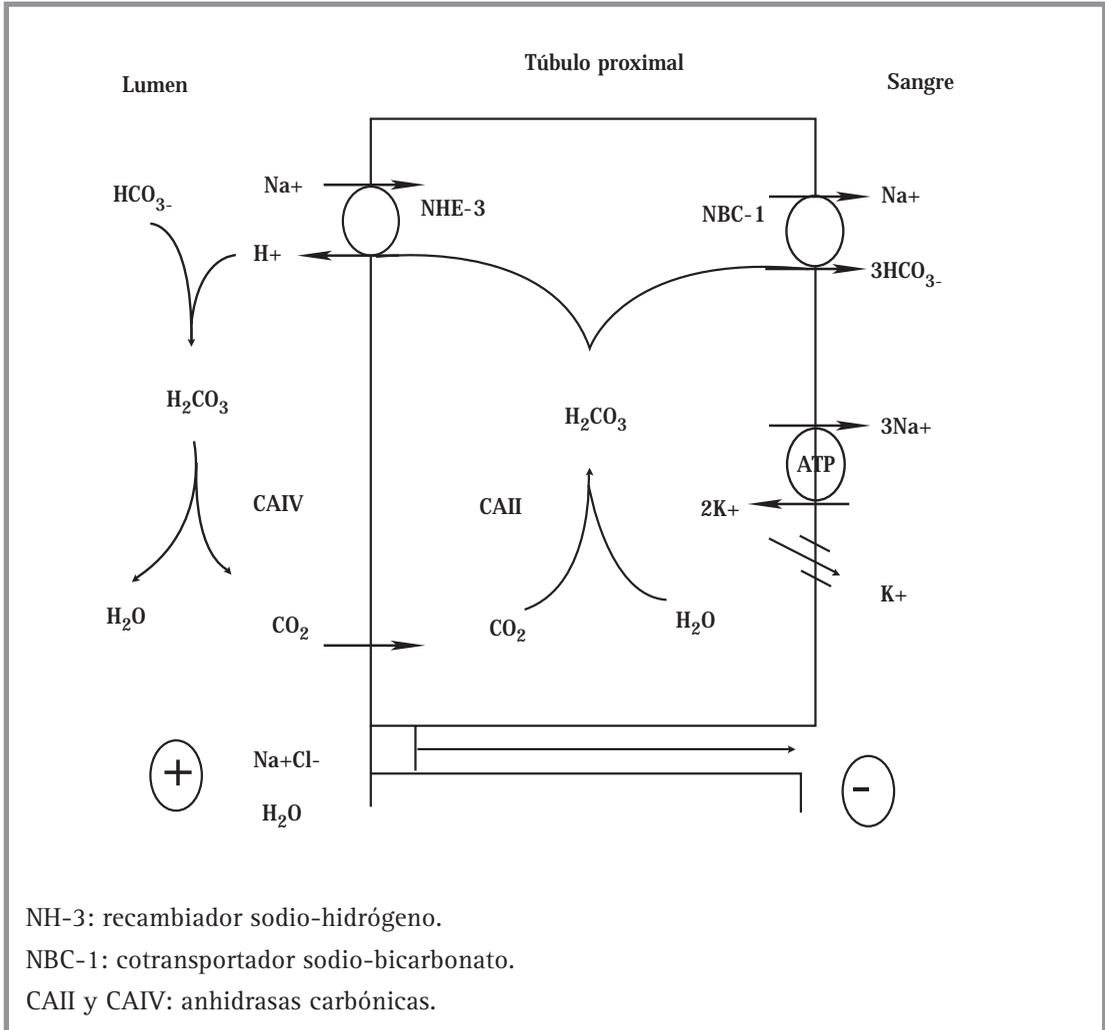
El riñón participa en el mantenimiento del equilibrio ácido base reabsorbiendo la carga de bicarbonato filtrado y regenerando el bicarbonato consumido en la amortiguación de  $H^+$  generado diariamente con el metabolismo. Este proceso tiene lugar en los túbulos distal y colector e implica la titulación de amortiguadores: fosfato y amoníaco con formación de acidez titulable y amonio.

En el túbulo proximal se reabsorbe el 80-90% del bicarbonato filtrado y depende de un mecanismo, en la luz tubular, de transporte activo que intercambia hidrógeno y sodio por el recambiador NHE-3; el ión hidrógeno secretado deriva del ácido carbónico formado en el interior de la célula por la hidratación del  $CO_2$ ; el bicarbonato generado pasa a la sangre a través de la membrana basolateral facilitado por el cotransportador NBC-1.

El ión hidrógeno secretado en la luz tubular reacciona con el bicarbonato filtrado formando ácido carbónico que, por acción de la anhidrasa carbónica (AC IV), se disocia en anhídrido carbónico y agua ( $CO_2$  y  $H_2O$ ); el  $CO_2$  difunde al interior de la célula (*Figura 1*).

- Figura 1 -

### Mecanismos de Transporte transcelular de agua, bicarbonato, cloro, sodio y potasio en el túbulo proximal.

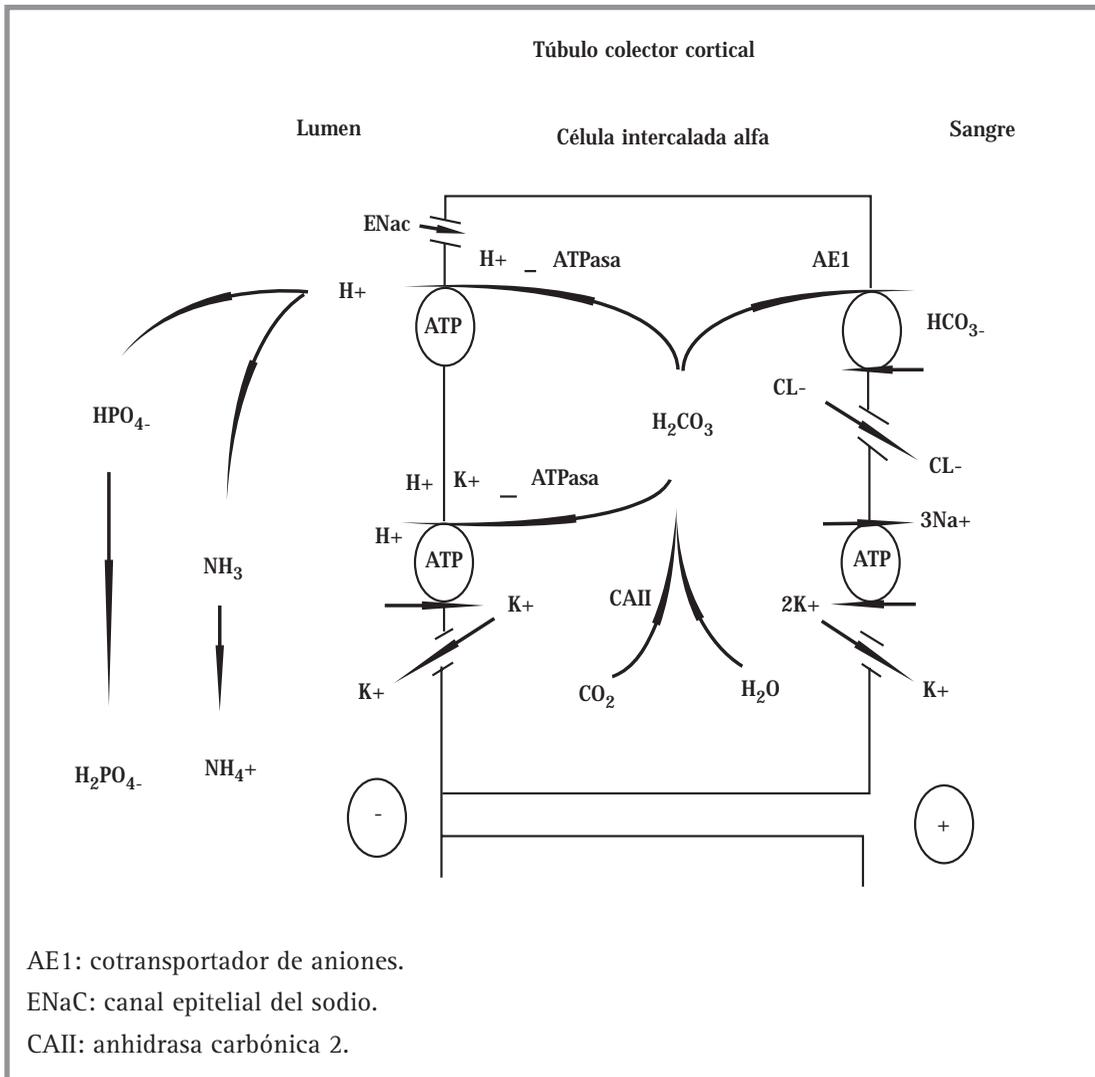


Fuente: Rodríguez Soriano J., Vallo-Boado A. Función renal y su estudio. Nefrología Pediátrica. Segunda edición. Gordillo Paniagua G, Exeni R, de la Cruz J. Elsevier Science. Madrid 2003:27-64.

La acidificación urinaria tiene lugar en los túbulos distal y colector cortical a través de tres procesos relacionados: 1) reabsorción de la cantidad de bicarbonato (10-20%) que no ha sido reabsorbida a nivel proximal de la nefrona, 2) Titulación del anión fosfato divalente ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) que se transforma en anión monovalente ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) o acidez titulable y 3) Acumulación de amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) intraluminalmente, que capta  $\text{H}^+$  y forma amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) (Figura 2).

- Figura 2 -

Mecanismos de transporte transcelular de hidrógeno, bicarbonato, cloro, sodio y potasio en la célula intercalada alfa del túbulo colector cortical.



Fuente: Rodríguez Soriano J., Vallo-Boado A. *Función renal y su estudio. Nefrología Pediátrica. Segunda edición.* Gordillo Paniagua G., Exeni R., de la Cruz J. Elsevier Science. Madrid 2003:27-64.

La excreción urinaria de acidez titulable más la de amonio, menos la excreción de bicarbonato, expresa la excreción neta ácida. Valora la contribución del riñón en la generación de bicarbonato. Esta cantidad debe ser equivalente a la generada por el catabolismo proteico y el crecimiento. En el niño es de 2 mEq/kg/día.

La acidificación urinaria está influenciada por pH y  $PCO_2$  de la sangre, la diferencia de potencial transluminal generada por el transporte simultáneo de sodio, la aldosterona y el potasio.

## Acidosis tubular renal proximal

La ATR puede presentarse como primaria o idiopática y no asociada a otra anomalía tubular, pudiendo ser transitoria o permanente. Más frecuentemente se asocia a disfunción tubular múltiple. Ejemplo: en el Síndrome de Fanconi o la ATR causada por fármacos o tóxicos. Se ha demostrado que la ATR proximal de herencia autosómica recesiva está asociada a retraso mental y anomalías oculares.

– Tabla 3 –  
Causas de ATR proximal

<b>ATR proximal primaria idiopática</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Esporádica</li><li>2. Con transmisión hereditaria persistente<ul style="list-style-type: none"><li>- Autosómica dominante</li><li>- Autosómica recesiva asociada a retraso mental y anomalías oculares</li></ul></li></ol>
<b>ATR proximal secundaria a enfermedades genéticas o adquiridas</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Asociada al síndrome de Fanconi</li><li>2. Fármacos y tóxicos (acetazolamida, tetraciclina degradada, ifosfamida, valproato, 6-mercaptopurina, metales pesados).</li><li>3. Asociada a otras entidades clínicas (deficiencia de vitamina D, hiperparatiroidismo, hipocapnia crónica, síndrome de Leigh, cardiopatías congénitas cianógenas, enfermedad quística renal, síndrome de Alport, síndrome nefrótico corticorresistente, trasplante renal, amiloidosis, nefrolitiasis recurrente)</li></ol>

Fuente: Rodríguez Soriano J., *Acidosis Tubular Renal Nefrología Pediátrica*. Gordillo, Exeni, de la Cruz 2003: 269.

**Manifestaciones clínicas:** los síntomas característicos son el retardo de crecimiento, fallo de medro y vómitos recurrentes.

En esta patología la acidosis hiperclorémica es el resultado de un **defecto tubular de reabsorción de bicarbonato**. Se produce por una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato. Su valor oscila normalmente entre 22 mEq/l en el lactante y 26 mEq/l en el adulto. La pérdida de bicarbonato de sodio estimula la secreción de aldosterona y la pérdida de potasio resulta en hipopotasemia.

El **diagnóstico** de ATR proximal debe sospecharse cuando la acidosis metabólica hiperclorémica se acompaña de normo o hipocalemia y de un hiato aniónico (anión gap) urinario **negativo** ( $Cl > Na + K$ ) y se establece mediante la demostración de un umbral renal de excreción de bicarbonato disminuido. La pérdida de bicarbonato excede el 15% de la carga filtrada cuando la acidosis es corregida con bicarbonato.

El **tratamiento** consiste en la administración de dosis elevadas de bicarbonato de sodio, comenzando con 2-4 mEq/kg/día repartidos cada 4 hs pudiendo llegar hasta 15 mEq/kg/día para compensar la pérdida urinaria de bicarbonato. La restricción de sodio en la dieta o la

hidroclorotiazida 1,5-2 mg/Kg/día pueden facilitar la corrección de la acidosis con dosis menores de bicarbonato. La hidroclorotiazida puede agravar la hipokalemia.

### Acidosis tubular renal distal

En el niño, la ATR distal se manifiesta generalmente de manera primaria (con carácter esporádico o hereditario) o secundaria. Esta enfermedad parece responder tanto a una herencia autosómica dominante (AD) como autosómica recesiva (AR).

- Tabla 4 -  
Causas de ATR distal

<b>ATR distal primaria o idiopática</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Persistente: Forma "Clásica" (con herencias autosómica dominante y recesiva). Con sordera nerviosa (herencia autosómica recesiva). Asociada a pérdida de bicarbonato (en lactantes y niños pequeños). Formas incompletas.</li> <li>2. Transitoria.</li> </ol>
<b>ATR distal secundaria a enfermedades genéticas o adquiridas</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trastornos del metabolismo mineral (hiperparatiroidismo primario, hipertiroidismo hipercalcémico, intoxicación por vitamina D, raquitismo hipofosfatémico familiar, hipomagnesemia-hipercalciuria familiar con nefrocalcinosis).</li> <li>2. Enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso, hipergammaglobulinemia, artritis reumatoidea, tiroiditis).</li> <li>3. Estados con hiponatriuria (cirrosis hepática, síndrome nefrótico).</li> <li>4. Fármacos y tóxicos (anfotericina B, sales de litio, tolueno).</li> <li>5. Enfermedades renales (transplante renal, uropatía obstructiva, reflujo vesicoureteral).</li> <li>6. Enfermedades genéticas (osteopetrosis, síndrome de Ehlers-Danlos, drepanocitosis, enfermedad de Wilson, intolerancia hereditaria a la fructosa con nefrocalcinosis, hiperoxaluria primaria tipo 1).</li> <li>7. Enfermedades endocrinas (hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal congénita).</li> </ol>

Fuente: Rodríguez Soriano J., *Acidosis Tubular Renal Nefrología Pediátrica*. Gordillo, Exeni, de la Cruz 2003: 274.

**Manifestaciones clínicas:** desde las primeras semanas de la vida está presente la sintomatología: vómitos, poliuria, deshidratación, retraso pondoestatural. La nefrocalcinosis es precoz detectándose por ecografía en los primeros meses de la vida aún antes de ser visible en la Rx.

Los lactantes pueden presentar debilidad muscular importante por la hipopotasemia presente.

En la sangre se observa acidosis metabólica hiperclorémica y normo o hipopotasemia, el pH urinario está elevado (mayor a 5,5), la acidez titulable y la excreción de amonio están disminuidas. La hipercalciuria y la hipocitruuria presente producen la precipitación cálcica. La filtración glomerular es normal al comienzo, deteriorándose con el curso de la enfermedad como consecuencia del daño renal originado por la nefrocalcinosis (*Fotografía 2*).

- Foto 2 -

## Ecografía de un niño con nefrocalcinosis



En este tipo de ATR, el pH urinario es elevado, mayor a 6,5, a pesar de existir acidosis metabólica. El resultado es un balance positivo de ácidos del que se derivan todas las complicaciones de la enfermedad.

En la ATR distal primaria el defecto de la acidificación permanece a lo largo de la vida.

Los defectos de acidificación pueden deberse a:

- Defecto de secreción de  $H^+$  por fallo de la función celular que afecta a la bomba de protones y a la acción de la anhidrasa carbónica.
- Defecto de voltaje por incapacidad de la nefrona distal para generar o aumentar la electronegatividad intratubular debido a un defecto en el transporte de sodio a dicho nivel; no solamente se altera la salida de  $H^+$  sino también de  $K^+$ .
- Defecto de gradiente: hay una capacidad secretora de ión hidrógeno normal pero ineficaz debido a retrodifusión del ión  $H^+$  secretado por aumento de la permeabilidad

transmembranosa. Este modelo explica la acidificación alterada después de administrar Anfotericina B.

- d) Defecto de aceptores de hidrógeno podría depender de una disminución de la oferta de tampón fosfato y amoniaco.

**Diagnóstico:** La ATR distal debe sospecharse en un niño que presenta acidosis metabólica hiperclorémica con hipopotasemia, con un pH de orina alcalino. Se confirma con las pruebas utilizadas para demostrar la incapacidad de acidificar la orina que se describen más adelante.

El **tratamiento** consiste en la administración de bicarbonato o citrato en cantidad suficiente para compensar la producción endógena de hidrógeno, 1-3 mEq/kg/día.

Se utiliza la solución de Scholl: citrato de Na 98 g, ácido cítrico 140 g, agua c.s.p. 1.000ml. Entonces: 1ml= 1mEq de Na o la solución de citrato: citrato de Na 50 g, citrato de K 50 g, ácido cítrico 140 g diluidos en 1litro, es la solución que se prefiere por el aporte de potasio: 2 mE/ml. En la actualidad se utiliza un preparado comercial de citrato de potasio (Urokit).

Tener en cuenta que una dosis excesiva de alcalinos mantiene la hipercalciuria por expansión del volumen extracelular. Se debe corregir la hipopotasemia, cuando ésta es marcada, ya que la corrección de la acidosis puede agravar el cuadro de hipopotasemia, dado que produce el ingreso a la célula del K, produciendo debilidad muscular importante, con compromiso de los músculos respiratorios y cardíacos. La corrección de la hipopotasemia debe preceder a la corrección de la acidosis. También puede aparecer tetania secundaria a la hipocalcemia durante esta corrección.

### **Acidosis tubular renal hiperkaliémica**

La ATR hiperkaliémica o ATR tipo 4 ha sido identificada en pacientes con hiperpotasemia de cualquier origen incluyendo pacientes con hipoaldosteronismo, primario o asociado a hiporreninemia en pacientes con patología renal crónica.

- Tabla 5 -  
Causas de ATR renal hiperkaliémica

ATR distal primaria o idiopática	En el lactante o niño pequeño (transitoria).
ATR distal secundaria a enfermedades genéticas o adquiridas	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Deficiencia de aldosterona sin enfermedad renal (hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina, hipoaldosteronismo aislado).</li> <li>2. Hipoaldosteronismo hiporreninémico con enfermedad renal (Nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefritis intersticial crónica, trasplante renal, nefropatía por HIV).</li> <li>3. Hipoaldosteronismo hiporreninémico en pacientes con glomerulonefritis aguda.</li> <li>4. Trastornos tubulares distales (pseudohipoaldosteronismo tipo 1 y tipo 2, pseudohipoaldosteronismo secundario a uropatías obstructivas).</li> <li>5. Fármacos y tóxicos (sales de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, trimetoprima, ciclosporina A).</li> </ol>

Fuente: Rodríguez Soriano J., *Acidosis Tubular Renal Nefrología Pediátrica*. Gordillo, Exeni, de la Cruz 2003: 279.

La forma primaria de esta ATR suele ser transitoria en el lactante y niño pequeño. La clínica guarda relación con la enfermedad causal.

La **patogenia** de este trastorno se relaciona con transportadores del túbulo colector cortical, una deficiencia de mineralocorticoides o resistencia a los mismos provocará hiperpotasemia y acidosis hiperclorémica; la hiperpotasemia reduce la producción de amoníaco por el túbulo proximal y esto exacerba la acidosis al limitar la excreción del amortiguador.

En la deficiencia de 21-hidroxilasa se observa disminución de la producción de mineralocorticoides, los varones con esta patología no presentan genitales ambiguos y sufren deshidratación por pérdida de sal en los primeros meses de la vida. En niños el hipoaldosteronismo hiporreninémico suele ser secundario a fármacos como ciclosporina, antiinflamatorios no esteroideos.

Las causas más frecuentes de ATR tipo 4 son la uropatía obstructiva, las nefropatías intersticiales y la displasia quística. En estas situaciones la secreción de aldosterona es normal, pero hay una lesión en el túbulo colector que provoca resistencia a la acción de la aldosterona.

El **tratamiento** de la ATR tipo 4 está dirigido a tratar la enfermedad primaria, el tratamiento con 3 a 5 mEq/kg/día de bicarbonato de sodio corrige la acidosis y mejora la hiperpotasemia. Se debe restringir el potasio de la dieta y evitar medicamentos que eleven el potasio.

Mecanismo del retraso de crecimiento en la acidosis tubular renal: se ha demostrado experimentalmente en animales acidóticos que la acidosis inhibe la amplitud del pulso de la hormona de crecimiento, el área del pulso y la secreción total de la hormona, también se

comprobó que existe inhibición del factor de crecimiento tipo insulina (insulin-like growth factor IGF), del ARN mensajero del receptor hepático de la hormona de crecimiento y de la expresión del gen del factor de crecimiento tipo insulina en la placa de crecimiento de los huesos largos.

#### Pruebas funcionales para el diagnóstico de las ATR

##### a) Umbral de excreción de bicarbonato

Se indica una infusión lenta de una solución de bicarbonato de sodio. La aparición de bicarbonato en la orina que coincide con un pH en orina por encima de 6.2 determina el umbral. Si las cifras de bicarbonato en sangre están por debajo del umbral considerado para la edad y documentada la bicarbonaturia se confirma ATR proximal.

##### b) Excreción fraccional de bicarbonato

Durante la infusión de bicarbonato cuando se alcanza una cifra de bicarbonatemia normal (22-24 mEq/l) se calcula la proporción de bicarbonato filtrado. Este valor es mayor del 10-15% en la ATR proximal.

##### c) pH urinario: mide la concentración en la orina del ión hidrógeno libre, un pH ácido no asegura que la acidificación sea normal. En la ATR distal el pH urinario es > 5,5 y en la ATR proximal el pH urinario es < 5,5.

##### d) Prueba de furosemida

Se indica furosemida a 2 mg/kg/dosis y se mide el pH urinario durante 3 horas, si el pH urinario alcanza valores menores a 5,8, se considera que los mecanismos de acidificación son normales.

##### c) Anión restante urinario (anión gap urinario)

Se calcula por la fórmula:  $(Na_U + K_U) - Cl_U$  estando representado cada electrolito por su concentración urinaria en mEq/l. Siempre que se valore en circunstancias de acidosis metabólica nos permite estimar la concentración de amonio.

Los pacientes con ATR distal tienen un anión restante urinario positivo es decir, Cl menor a la suma de Na + K urinario

Los pacientes con ATR proximal presentan un anión restante urinario negativo, es decir, la concentración de Cl es mayor a la suma de Na + K urinario.

##### e) Prueba de gradiente de $pCO_2$ (o delta $pCO_2$ )

Su fundamento es provocar sobrecarga alcalina que sobrepase el umbral de reabsorción de bicarbonato, esto provoca un aporte masivo de orina con elevado bicarbonato, en el túbulo distal. Este reacciona con los iones hidrógeno produciendo ácido carbónico, con aumento de la  $pCO_2$  urinaria, valores normales 30- 40 mmHg. En la ATR distal la  $pCO_2$  urinaria no se eleva, por lo tanto la diferencia  $pCO_2$  urinaria menos la  $pCO_2$  plasmática es de < 20 mmHg.

##### f) Gradiente de concentración transtubular de potasio (GTTK): mide la bioactividad de la aldosterona:

$$GTTK: \frac{U/P K}{U/P Osm}$$

Los valores normales son: Lactantes: 7-8 (4,9-15,5).

Niños: 6 (4,1-10,5).

Está disminuido en la ATR tipo 4.

– Tabla 6 –

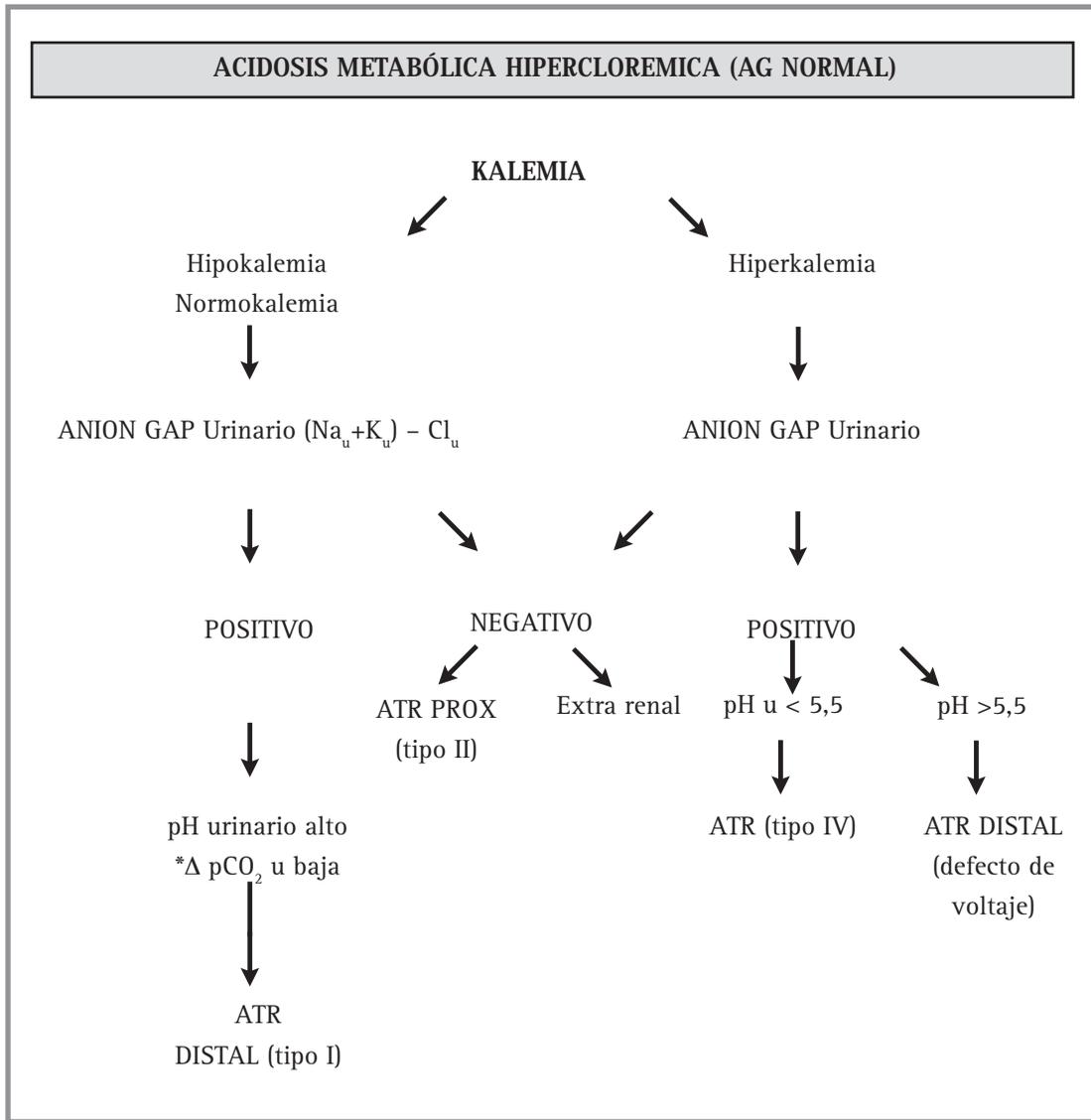
## Diagnóstico diferencial de los distintos tipos de Acidosis Tubular Renal

	ATR proximal	ATR distal “clásica”	ATR Distal con fuga de HCO	ATR distal Hiperkaliémica	ATR Tipo 4
<b>En situación de acidosis metabólica (espontánea o tras sobrecarga ácida)</b>					
K plasma	N/D	N/D	N/D	A	A
Anión restante urinario	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
pH urinario	< 5,5	> 5,5	> 5,5	> 5,5	< 5,5
Amoniuria	N	D	D	D	D
EFK	N/A	A	A	D	D
Calciuria	N	A	A	A	N/D
<b>En situación de equilibrio ácido-base normal (tras sobrecarga alcalina)</b>					
EFHCO <sub>2</sub>	> 10-15%	< 5%	> 5-15%	< 5%	> 5-10%
PCO <sub>2</sub> O-S	> 20 mm Hg	< 20 mm Hg	< 20 mm Hg	> 20 mm Hg	> 20 mm Hg
Otros defectos tubulares	Frecuentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes	Ausentes
Nefrocalcinosis o urolitiasis	Ausente	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Ausente

*N: normal, A. Aumentado, D: disminuido, EFK: excreción fraccional de potasio, EFHCO<sub>2</sub>: excreción fraccional de bicarbonato, PCO<sub>2</sub> O-S: diferencia entre la PCO<sub>2</sub> urinaria y sanguínea.*

*Fuente: Rodríguez Soriano J. De: Nefrología Pediátrica. Gordillo, Exeni, de la Cruz. 284*

- Esquema 1 -  
**Algoritmo de estudio**



*Pediatric Nephrology, 5° edición Avner E. (pagina 769)*

*Na u: sodio urinario, Ku: potasio urinario, Clu: cloro urinario, D: cambios, pCO<sub>2</sub> u: dióxido de carbono urinario.*

# Trastornos del transporte del calcio

## Hiper calciuria idiopática

La hiper calciuria en el niño se define por la excreción urinaria de Calcio > 4 mg/kg/día o un índice calcio (Ca)/creatinina (Cr) urinaria superior a 0,21 mg/mg en la segunda orina del día. En lactantes menores de 3 meses este índice es de 0,60 a 0,80 mg/mg.

Es una patología frecuente con una prevalencia que varía entre 0,6 a 28,4% de acuerdo a los diferentes reportes. Es la causa más frecuente de litiasis en la infancia.

**Clínicamente** se manifiesta por hematuria macro o microscópica, disuria, síndrome de polaquiuria –urgencia miccional, enuresis, incontinencia, dolor abdominal recurrente e infección urinaria. La mayoría de estos niños pertenecen a familias con antecedentes de litiasis renal, lo que sugiere una transmisión hereditaria autosómico dominante.

La hiper calciuria resulta de una alteración en la homeostasis de calcio. Los factores fisiopatogénicos son múltiples, entre ellos:

- 1) alteración en el transporte tubular del calcio,
- 2) disminución de la reabsorción tubular de fosfato,
- 3) aumento en la absorción intestinal de calcio,
- 4) factores dietéticos: alto contenido de sodio y proteínas en la alimentación,
- 5) aumento en la producción de citoquinas o prostaglandinas.

Tener en cuenta que otras condiciones o patologías pueden aumentar la excreción de calcio por la orina. Puede aumentar por el incremento de la resorción ósea como ocurre en la acidosis metabólica, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, administración de furosemida, esteroides, inmovilización o por estímulo de la absorción intestinal como en la hipervitaminosis D.

El **tratamiento** de la hiper calciuria incluye medidas generales y específicas.

Entre las medidas generales: aumentar la ingesta de líquidos, limitar la ingesta de alimentos con alto contenido de sodio y de oxalatos, ajustar el ingreso proteico a los requerimientos diarios.

La indicación de hidroclorotiazida y citrato de potasio sólo está justificado en casos sintomáticos y cuando persiste la hiper calciuria a pesar de la dieta.

# Trastornos de sodio, potasio y magnesio

## Pseudohipoaldosteronismo tipo 1

Esta entidad incluye dos formas bien diferenciadas: en una la resistencia periférica a los mineralocorticoides está presente en varios órganos (múltiple) y en otra se limita al riñón (renal).

El pseudohipoaldosteronismo tipo 1 renal se presenta con mayor frecuencia y se hereda con carácter autosómico dominante.

**Clínicamente** se caracteriza por un cuadro de vómitos, deshidratación desde el nacimiento, pérdida salina con hiponatremia, hiperkalemia y acidosis metabólica. Pueden tener antecedentes de polihidramnios en la vida fetal. La actividad de la renina plasmática elevada y el aumento de la concentración de aldosterona establecen el diagnóstico.

El **tratamiento** consiste en el suplemento de cloruro de sodio (3-6 gr/día).

## Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (Síndrome de Gordon)

Se caracteriza por acidosis metabólica hiperclorémica con hiperpotasemia e hipertensión arterial, hipoaldosteronismo hiporreninémico con función renal normal e hipercalciuria.

La edad de presentación es variable y generalmente el **diagnóstico** se establece en la adolescencia. El retraso de crecimiento es el síntoma cardinal en la niñez mientras que la hipertensión arterial prevalece en los adultos. El **tratamiento** es la administración de un diurético tiazídico.

## Síndrome de Bartter

Esta enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, se caracteriza por un cuadro clínico de retraso del crecimiento, poliuria, polidipsia y un cuadro humoral de alcalosis metabólica, hipocalemia, hipocloremia, hiperaldosteronismo con tensión arterial normal; aumento de prostaglandinas y eliminación aumentado de cloro, sodio y potasio por la orina e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Se distinguen tres cuadros principales:

- **Síndrome de Bartter neonatal tipo I, tipo II y con sordera nerviosa.**
- **Síndrome de Bartter típico tipo III.**
- **Síndrome de Gitelman.**

Existe un defecto genético que altera el transporte tubular del sodio, la llegada masiva de sodio a la nefrona distal que se intercambia con potasio origina una gran pérdida de potasio con hipocalemia, como consecuencia de la hipocalemia se produce una

hipersecreción de prostaglandinas (PGE<sub>2</sub>), que explica la falta de respuesta vasoconstrictora al aumento de renina y angiotensina (hipertrofia del aparato yuxtaglomerular).

- **Síndrome de Bartter neonatal**

Las **manifestaciones clínicas** comienzan en la vida intrauterina con una elevada concentración de Cl en el líquido amniótico, al nacer presentan polihidramnios, prematuridad, poliuria con pérdida de cloruro de sodio, hipercalciuria y nefrocalcinosis.

Está establecido que el defecto primario en el Síndrome de Bartter neonatal es un transporte alterado de electrolitos en el asa ascendente de Henle que alteran el funcionamiento del cotransportador NaK<sub>2</sub>Cl. Estas anomalías producen el cuadro que es similar al observado tras la administración crónica de furosemida. Este diurético actúa bloqueando este cotransportador. El canal de potasio llamado ROMK está presente a lo largo de toda la nefrona distal, en el asa ascendente de Henle es necesario para suministrar K al transportador NaK<sub>2</sub>Cl y en el túbulo colector es el causante de la secreción de potasio.

El **tratamiento** consiste, en el período neonatal, en prevenir la deshidratación y corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. Después de 4-6 semanas de vida se indica cloruro de potasio y especialmente el tratamiento sostenido con indometacina, que mejora los síntomas.

- **Síndrome de Bartter típico**

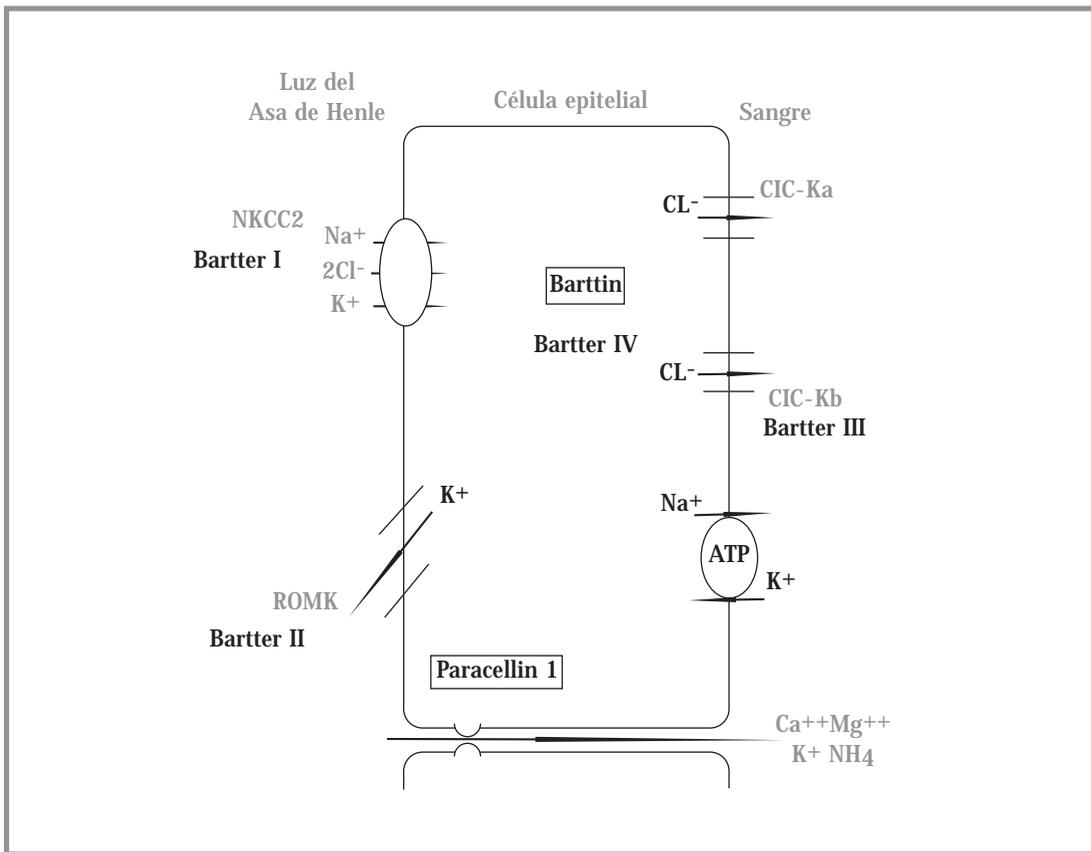
La sintomatología se inicia generalmente en la infancia, los primeros síntomas suelen ser poliuria, deshidratación, vómitos, constipación, el retraso de crecimiento es importante, también pueden presentar debilidad muscular e hipotonía. El hallazgo característico es la hipocalcemia con alcalosis metabólica, hipocloremia y a veces hipomagnesemia, aumento de la excreción de cloro y potasio con normocalciuria y disminución de la capacidad de concentración urinaria. Cifras plasmáticas de renina y aldosterona elevadas, con T.A. elevadas. El 50% de los pacientes presentan hiperuricemia secundaria a la contracción de volumen.

Algunas situaciones clínicas que pueden prestar a confusión con este síndrome son el uso prolongado de diuréticos de asa y depleción de cloro motivada por vómitos cíclicos, abuso de laxantes y fibrosis quística de páncreas. El cuadro clínico y humoral es idéntico, el **diagnóstico** se hace con la excreción de cloro en orina, que está aumentada.

El hallazgo de una concentración urinaria de Cl > de 10 mEq/l en un paciente con alcalosis metabólica excluye la depleción de Cl de causa extrarrenal.

El **tratamiento** consiste en administración de cloruro de potasio asociado a un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas: indometacina (2-5 mg/kg/día), diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona. Si la terapéutica se mantiene el pronóstico es favorable.

- Figura 3 -  
Fisiopatología del Síndrome de Bartter



El ClNa penetra a la célula por el cotransportador Na-2Cl-k (NKCC2): alterado en el Bartter neonatal tipo I. El K es reciclado por el canal de K a la luz tubular (ROMK) para favorecer el funcionamiento del cotransportador anterior: alterado en el Bartter neonatal tipo 2. La salida de ClNa a la sangre se produce por el canal de Cl (CIC-Kb) (Bartter tipo III).

Fuente: Rodríguez Soriano J., Vallo-Boado A. *Función renal y su estudio. Nefrología Pediátrica. Segunda edición.* Gordillo Paniagua G., Exeni R., de la Cruz J. Elsevier Science. Madrid 2003:27-64.

- **Síndrome de Gitelman**

Este síndrome llamado hipocalcemia- hipomagnesemia familiar observado en niños mayores y adultos, se caracteriza por presentar episodios recurrentes de tetania y debilidad muscular acompañado de dolor abdominal y vómitos. En el laboratorio observamos alcalosis metabólica, hipocalcemia e hipomagnesemia, siendo característica la hipermagnesuria e hipocalciuria. Se trasmite por herencia autosómica recesiva. El tratamiento se basa en el aporte de magnesio en forma de sales.

- Tabla 7 -

## Características de las diferentes variantes del Síndrome de Bartter

Criterio	Síndrome de Bartter	Síndrome de Bartter antenatal con sordera	Síndrome de Bartter clásico	Síndrome de "Bartter-like"	Síndrome Gitelman
Edad de presentación	in utero adulto	in utero	lactante/ pre-escolar	pre-escolar o escolar	Escolar adolescente
Prematurez/ polihidramnios	++	++	+/-	-	-
Retraso de crecimiento	+++	+++	++	+/-	
Retardo mental	+	+	+/-	-	-
Poliuria	+++	+++	++	++	+
Tetania	-	-	rara	+	++
Magnesemia	normal	normal	Normal o disminuida	disminuida	disminuida en 100% de casos
Calciuria	Muy elevada	Muy elevada	normal o elevada	elevada	disminuida
Nefrocalcinosis	++	++	+/-	++	-
Excreción urinaria de PG	Muy elevada	Muy elevada	normal o elevada	normal	normal
Respuesta a la indometacina	+++	+++	+	+	+/-
Otros	El tipo II puede presentarse inicialmente con hipercalémia	Es la forma más severa Sordera Insuficiencia renal en la mayoría de	Insuficiencia renal en algunos casos	Hipocalcemia Conocido casos también como Bartter de tipo V	

Fuente: Vargas-Poussou R. Aspectos moleculares de las Tubulopatías. Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica. 2004; (4) 3: 143-149.

## Síndrome de Liddle

Es un trastorno tubular primario que simula un hiperaldosteronismo primario, presenta alcalosis metabólica con hipopotasemia e hipertensión arterial. Se hereda de manera autosómica dominante; algunos casos son esporádicos.

Toda la **sintomatología** clínica y humoral es la consecuencia de una reabsorción tubular renal excesiva de sodio que produce expansión de volumen del espacio extracelular. Comienza precozmente en la infancia con poliuria, retraso del crecimiento, hipotonía, hipertensión arterial, alcalosis metabólica, hipopotasemia y ausencia de secreción de renina y aldosterona. A veces está presente la hipercalciuria y nefrocalcinosis.

El **tratamiento** consiste en la administración de un diurético tipo triamtirene y sales de potasio.

## Deficiencia de 11 $\beta$ - hidroxisteroide deshidrogenasa

También llamada exceso aparente de mineralocorticoides (AME) es un cuadro semejante al síndrome de Liddle ya que se presenta con la misma sintomatología, se constata hiporreninemia y ausencia de secreción de ningún mineralocorticoide conocido. Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo, hay un deficiencia de la enzima 11 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD), en condiciones normales esta enzima convierte el cortisol en cortisona lo que permite que los receptores tipo 1 queden libre para ligar la aldosterona; cuando esta enzima es deficiente el cortisol se liga al receptor originándose un exceso aparente de mineralocorticoides. Existen 2 isoenzimas: la tipo 1 hepática y la tipo 2 renal.

El **tratamiento** indicado es la administración de espironolactona que bloquea los receptores de los mineralocorticoides tipo 1.

## Hipomagnesemia-hipercalcia familiar

Esta entidad se caracteriza por retraso del crecimiento, poliuria, hipomagnesemia, hipercalcia y nefrocalcinosis. Son características las alteraciones oftalmológicas como miopía, nistagmo horizontal y trastornos en el electroencefalograma. Se hereda con carácter autosómico recesivo, existiría un trastorno de reabsorción de magnesio a nivel del asa ascendente de Henle.

El principal signo es la nefrocalcinosis, la hipomagnesemia crónica puede originar tetania, convulsiones e hipocalcemia, suele presentarse acidosis metabólica hiperclorémica de grado variable. Este cuadro se completa con la presencia en orina de magnesio y calcio en concentraciones elevadas. Se indica para el tratamiento sales de magnesio y la hidroclorotiazida, además se indica citrato de potasio con el objeto de solubilizar el calcio urinario.

# Trastornos del transporte de agua

## Diabetes insípida nefrogénica

Esta enfermedad se caracteriza por una incapacidad parcial o completa del riñón para concentrar la orina, a pesar de niveles circulantes elevados de hormona antidiurética o vasopresina (ADH).

Puede ser congénita o primaria, adquirida o secundaria.

La diabetes insípida nefrogénica secundaria puede observarse en el curso de nefropatías congénitas (nefronoptosis, hipoplasia renal, enfermedad poliquística) o adquiridas (pielonefritis, uropatías obstructivas, nefropatía por analgésicos) o inducida por fármacos, que inhiben la acción de la ADH (sales de litio, anfotericina B, alcohol).

La diabetes insípida nefrogénica hereditaria se transmite generalmente por herencia recesiva ligada al cromosoma X. La mayoría de los pacientes son varones. En menos del 10% esta enfermedad se hereda de manera autosómica recesiva o dominante.

**Manifestaciones clínicas y de laboratorio:** el síntoma principal es la poliuria severa con orina diluida y densidad menor a 1005; son característicos los episodios recurrentes de deshidratación con hipernatremia e hiperclorémica; se detectan desde las primeras semanas de la vida síntomas inespecíficos de vómitos, irritabilidad, rechazo de la alimentación, fiebre, constipación, aumento lento de la talla. En los niños mayores se observa avidez por el agua, enuresis, hiperactividad y retraso intelectual (secundarias a las deshidrataciones hipernatremicas reiteradas que producen microhemorragias en el cerebro).

Bioquímicamente se encuentra sodio, cloro y urea elevados, en orina densidades que van de 1001 a 1005 y osmolaridades de 40 a 200 mOsm/l.

El **diagnóstico** se establece por la presencia de poliuria con elevada concentración plasmática de ADH y la falta de respuesta a la administración de desmopresina.

El **tratamiento** se basa en indicar agua en cantidad y frecuencia como para compensar las pérdidas urinarias. La administración de leche pobre en solutos (sodio y proteínas) disminuye la excreción obligatoria de agua; las tiacidas son útiles porque estimulan la reabsorción de agua y sodio en el túbulo proximal permitiendo reducir la diuresis en un 19-50%.



## Ejercicio de integración y cierre

### A Identifique cuál de los siguientes enunciados es Verdadero y cuál Falso

	Proposición	V	F
1	La glucosuria renal es generalmente una patología asintomática.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	La cistinuria es causa de litiasis en el niño.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	En las aminoacidurias el nivel de aminoácidos en plasma está muy elevado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Los signos clínicos del raquitismo hipofosfatémico son evidentes al año de edad.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	En el Síndrome de Lowe el trastorno tubular es distal.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	En la acidosis tubular renal el anión restante (anión gap) es elevado.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	La acidificación urinaria tiene lugar en los túbulos distal y colector.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Las causas más frecuentes de ATR hipercalemiática son las uropatías obstructivas.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	En el pseudohipoaldosteronismo tipo 1 la aldosterona está disminuida.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	En la diabetes insípida nefrogénica la hormona antidiurética está elevada.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### B Marque con una cruz la respuesta que elija

- Las siguientes sustancias, excepto una, se absorben a nivel del túbulo proximal. Señale la **excepción**:
  - Sodio.
  - Bicarbonato.
  - Potasio.
  - Calcio.
- Identifique cuál de las siguientes enfermedades que obedecen a un trastorno del transporte de aminoácidos, es la **más frecuente**:
  - Histidinemia.
  - Cistinuria.
  - Aminoaciduria.
  - Hipercistinuria.
- Identifique cuál de las siguientes características corresponden al raquitismo hipofosfatémico familiar.
  - Aumento de la reabsorción tubular de fósforo/Disminución de la excreción de calcio.

- b) Disminución de la reabsorción tubular de fósforo/Aumento de la excreción fraccional de fósforo.
- c) Disminución de la excreción fraccional de fósforo.
- d) Disminución de la excreción de calcio.

4. Las siguientes sustancias, excepto una, provocan un Síndrome de Fanconi. Señale la **excepción**:
- a) Ranitidina.
  - b) Ácido valproico.
  - c) Gentamicina.
  - d) Sulfatrimetoprima.
5. Identifique en cuál de los siguientes valores está el **umbral renal de excreción de bicarbonato** en el lactante:
- a) 18-20 mmol/l.
  - b) 24-26 mmol/l.
  - c) 20-22 mmol/l.
  - d) 16-18 mmol/l.
6. Identifique cuál de las siguientes es la causa de la nefrocalcinosis en la acidosis tubular renal distal:
- a) Poliuria.
  - b) Hiper calciuria. Hipocitraturia.
  - c) Acidosis metabólica. Poliuria.
  - d) Acidosis metabólica.
7. Identifique cuáles son la prueba adecuadas para el diagnóstico de Acidosis tubular proximal:
- a) Excreción fraccional de bicarbonato. Umbral de excreción de bicarbonato.
  - b) Prueba de gradiente de PCO<sub>2</sub>. Prueba de furseמידا.
  - c) Prueba de furseמידا.
  - d) Umbral de excreción de bicarbonato. Prueba de furseמידا.
8. En las siguientes enfermedades, excepto una, existe un defecto genético que altera el transporte tubular del sodio. Señale la **excepción**:
- a) Síndrome de Bartter tipo 2.
  - b) Síndrome de Bartter clásico.
  - c) Síndrome de Gordon.
  - d) Síndrome de Gitelman.

**B Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas**

1. **Joaquín** de 45 días de vida es derivado de un hospital del interior, donde había ingresado 48 hs antes por diarrea, vómitos y taquipnea con una deshidratación de 2° grado. Al ingreso, el paciente se encuentra en mal estado general, afebril, peso 3.000 gr, taquipnea, deshidratación de 2° grado con diuresis conservada, se constatan deposiciones líquidas.

**Antecedentes** de RNT/PAEG con PN: 3.400 gr., alimentación: pecho materno hasta los 15 días, posteriormente leche maternizada. Padres y 2 hermanos sanos.

El laboratorio informa: citológico: Hb 7 gr %, leucocitos 12.200, NS30%, E3%, L63%, M4%, Eritrosedimentación: 26 mm, Na 138 mEq/l, K 3,5 mEq/l, Cl 115 mEq/l.

Gases en sangre: pH 7.23, pCO<sub>2</sub> 22,5, HCO<sub>3</sub> 6.5 EB -22, Glucemia 0,70 mg/dl, Salicilemia 0,80 mg %. Orina completa: densidad 1005, pH 5.5. Rx de tórax: normal.

a) ¿Cuál es su diagnóstico presuntivo?

.....  
 .....  
 .....

b) ¿Qué tratamiento indica en el momento del ingreso?

.....  
 .....  
 .....

c) ¿Qué pruebas solicita para llegar al diagnóstico?

.....  
 .....  
 .....

d) Si confirma su sospecha clínica, ¿cuál es el tratamiento adecuado?

.....  
 .....  
 .....

2. **Guido** tiene 15 meses, es el primer hijo de padres sanos con un peso al nacer de 3.600 gr, talla de 52 cm. Buen crecimiento pondoestatural hasta los 6 meses que comienza con cuadros obstructivos, vómitos y estacionamiento en el peso y talla.

Ingresa grave al hospital con un cuadro de deshidratación severa, fiebre, polipneico con retracción subcostal. Al examen llama la atención la presencia de craneotabes, deformación del tórax, rosario costal y ensanchamiento de las epifisis. Al examen pulmonar no había signos de obstrucción bronquial ni de condensación, la Rx de tórax lo confirma.

Los análisis de laboratorio informan: pH: 7,25, PCO<sub>2</sub> 22, CO<sub>3</sub>H 7.8, EB -23, Na 135 mEq/l, K 2,1 mEq/l Cl: 117 mEq/l, Fósforo: 0,7 mg/dl, Calcio: 7,8 mg/dl, Magnesio 1,2 mg/dl, Fosfatasa alcalina: 1.140 U/l, Función renal normal, pruebas hepáticas normales.

En orina: densidad 1005, pH 5, presencia glucosa, aminoácidos, proteinuria. Un estudio realizado confirma el diagnóstico.

a) ¿Cuál es el diagnóstico probable?

.....  
.....  
.....

b) ¿Cuál es el estudio que confirmó el diagnóstico?

.....  
.....  
.....

3. **Lucila**, de 2 meses 25 días ingresa con una deshidratación grave por vómitos y diarrea, se comprueba poliuria 5 cc/kg/hora, debajo del percentil 3 para peso y talla.

Antecedentes de polihidramnios y prematurez.

Al ingreso el laboratorio informa Na 126 mEq/l, K 1,5 mEq/l, pH 7.52, PCO<sub>2</sub>: 74.4, PO<sub>2</sub>: 45, CO<sub>3</sub>H: 59.3, EB: 30, saturación 89%.

a) ¿Qué tipo de alteración del equilibrio ácido-base presenta este paciente?

.....  
.....  
.....

b) ¿Cuál es el diagnóstico probable?

.....  
.....  
.....

c) ¿Qué análisis y estudios solicita?

.....  
.....  
.....



Compare sus respuestas con las que figuran en la Clave de Respuestas.

# Conclusiones

Las enfermedades del túbulo renal o tubulopatías son aquellas alteraciones de la función tubular renal que incluyen una cantidad heterogénea de patologías. Tienen en común la disfunción tubular, presentando cada una de ellas una alteración específica, única o combinada, sin compromiso inicial de la función glomerular. Las tubulopatías primarias tienen generalmente un carácter hereditario y las secundarias se ponen en evidencia en el curso de otras enfermedades o como consecuencia de medicamentos o agentes nefrotóxicos.

Estas enfermedades deben sospecharse frente a signos y síntomas de poliuria, polidipsia, sed, cuadros de deshidratación a repetición, vómitos en un niño con retraso pondoestatural, o raquitismo, u otras alteraciones clínicas.

# Bibliografía

1. Rodríguez Soriano J, Vallo-Boado A. Función renal y su estudio. Nefrología Pediátrica. Segunda edición. Gordillo Paniagua G, Exeni R, de la Cruz J. Elsevier Science. Madrid, 2003:27-64.
2. Exeni R, Viard María V. Tubulopatías. Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Primera edición, 2003:334-357.
3. Rodríguez Soriano J. Acidosis Tubular Renal, Síndrome de Bartter y síndromes afines. Nefrología Pediátrica, segunda edición. Gordillo Paniagua G, Exeni R, de la Cruz J. Elsevier Science Madrid, 2003: 269-307.
4. Rodríguez Soriano J. Tubular. Disorders of Electrolyte Regulation. Pediatric Nephrology 5° edición. Avner E, Harmon W, Niaudet P. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 729-756.
5. Vargas-Poussou R. Aspectos moleculares de las tubulopatías. Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica, 2004; (4)3:143-149.
6. Pintos G, Artigas M, Azuara M. Tubulopatías complejas. Nefrología Pediátrica. García Nieto V. Santos F. Madrid. Aula Médica Ediciones, 2000:99-113.
7. Rodríguez Soriano J. Biología molecular de las tubulopatías. Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica 2001; (1)1:03-09.
8. Zelikovic I. Molecular pathophysiology of tubular transport disorders. Pediatrics Nephrology 2001; 16:919-935.
9. Rodríguez Soriano J. New insights into the pathogenesis of renal tubular acidosis from functional to molecular studies. Pediatrics Nephrology 2000; 14:1121-1136.
10. Koers N, Deen M. Molecular and cellular defects in nephrogenic diabetes insipidus. Pediatrics Nephrology 2001; 16:1146-1152.

## Clave de respuestas



### Ejercicio de Integración y Cierre



#### **A** Identifique cuál de los siguientes enunciados es Verdadero y cuál Falso

1. Verdadero.
2. Verdadero.
3. Falso.
4. Verdadero.
5. Falso.
6. Falso.
7. Verdadero.
8. Verdadero.
9. Falso.
10. Verdadero.

#### **B** Marque con una cruz la respuesta que elija

1. c)
2. b)
3. b)
4. d)
5. c)
6. b)
7. a)
8. c)

#### **C** Analice y resuelva las siguientes situaciones clínicas

##### 1. Joaquín

- 1.a) El diagnóstico probable es de una acidosis tubular renal.
- 1.b) El tratamiento indicado es hidratación parenteral y corrección con bicarbonato de sodio.
- 1.c) Ionograma en orina para hacer el anión restante y la prueba de gradiente de  $\text{PCO}_2$  o Delta  $\text{PCO}_2$  para confirmar una ATR distal.
- 1.d) El tratamiento consiste en administrar bicarbonato o citrato 1-3 mEq/kg/día.

**2. Guido**

- 2.a) El diagnóstico probable es el de una tubulopatía compleja, acidosis tubular proximal asociada a un síndrome de Fanconi, por la clínica y el laboratorio.
- 2.b) Se realizó fondo de ojo con lámpara de hendidura que confirmó los cristales birrefringentes en la córnea. El diagnóstico definitivo es el de una Cistinosis.

**3. Lucila**

- 3.a) La alteración es una alcalosis metabólica con hipopotasemia.
- 3.b) El diagnóstico es un síndrome de Bartter neonatal.
- 3.c) Solicitar Ionograma urinario, dosaje de renina, aldosterona, prostaglandinas, ecografía renal.

## ANEXO 1. Valoración de la función tubular renal

- Análisis de orina. Estudio del sedimento.
- Volumen y concentración urinaria:

**Poliuria:** Diuresis mayor a 2-3 ml/kg/hora por un déficit de concentración urinaria. Episodios de deshidratación y reducción del volumen extracelular con/sin pérdida salina.

**Osmolaridad urinaria:** UOsm, **Osmolaridad plasmática:** Posm

Lactante: 0-600 mOsm/kg, Niño: 50-1400mOsm/kg.

Si la UOsm es < a 750/kg luego de la privación de agua (la primera orina de la mañana) debe ser estudiado.

**Índice osmolar:** UOsm/ Posm depende de la concentración urinaria en relación al estado de hidratación y madurez renal.

Antes de sospechar tubulopatía se debe descartar anomalías estructurales de la vía urinaria (hipoplasia-displasia, uropatías) o nefropatías con descenso del filtrado glomerular (insuficiencia renal crónica, nefronoptosis) en las que está reducida la capacidad de concentración.

- Cálculo del filtrado glomerular: Cl: clearance Cr: creatinina.

$$ClCr = \frac{(Cr) \text{ orina} \times V \text{ min}}{(Cr) \text{ sangre}} = (\text{ml/min}/1,73\text{m}^2)$$

$$Cl Cr = \frac{\text{talla en cm.} \times \text{constante}}{Cr \text{ plasm}}$$

Constante: Prematuros: 0,33  
RN: 0,40  
Lactantes: 0,45  
>2 años: 0,55  
Adolescentes mujeres: 0,65  
Adolescentes hombres: 0,75

- Estimación del Hiato aniónico o Anión Gap:

$$Na - (Cl + Bic) = 12 \pm 2 \text{ mEq/l.}$$

- Estudio de la función tubular:
  - Excreción fraccionada de Sodio: Na: sodio u: urinario p: plasmático

$$EFNa = \frac{(Na)_u \times (Cr)_p}{(Na)_p \times (Cr)_u} \times 100$$

VN.: 0,6 +/- 0,35

- Excreción fraccionada de Potasio. K: potasio

$$EFK = \frac{(K)_u \times (Cr)_p}{(K)_p \times (Cr)_u} \times 100$$

VN: 9,6 +/- 4

- Reabsorción tubular de Fósforo. P: fósforo.

$$RTP = 1 - EFP\%$$

$$1 - \frac{(P)_u \times (Cr)_p}{(P)_p \times (Cr)_u} \times 100$$

VN: 78,7 +/- 8,4%

- Calciuria: 2 mg/kg/24 hs. Hipercalciuria si supera 4 mg/kg/día
- Magnesuria: 1,6 +/- 0,8 mg/kg/día
- Glucosuria: habitualmente no se detecta excepto si la glucemia es mayor a 180mg/dl.
- Proteinuria: VN: 4 mg/m<sup>2</sup>/hora  
Rango nefrótico: >40mg/m<sup>2</sup>/hora

En las tubulopatías la proteinuria no suele ser masiva y está constituida por proteínas de bajo peso molecular (alfa-1-microglobulina, beta microglobulina, proteína transportadora de retinol).

Habitualmente la primera evaluación se toma de una muestra aislada de orina:

- U calcio/ U creatinina(mg/mg): <0,2.
- U magnesio/ U creatinina(mg/mg): 0,08 +/- 0,04.
- U ácido úrico/U Cr(mg/mg): 0,4-0,8.
- U Proteínas/U Cr(mg/mg): normal hasta 0,3. Un valor de 0,2 equivale a 4 mg/m<sup>2</sup>/hora, y mayor de 2 a 40 mg/m<sup>2</sup>/hora (rango nefrótico).
- UP/ UCr(mg/mg): hasta 1.

- Exámenes complementarios:
  - Ecografía renal: buscar presencia de litiasis, nefrocalcinosis.
  - Rx ósea: observar signos de raquitismo.
  - Examen ORL: audiometría.
  - Examen oftalmológico.
  - Estudio genético.

- Valores de referencia de la eliminación urinaria de solutos en orina de 24 horas.

	Adultos	Niños
Sodio	170±74,2 mEq/día	3,87±1,3 mEq/kg/día
Potasio	68,7±21,3 mEq/día	1,73±0,7 mEq/kg/día
Cloro	153±63,3 mEq/día	3,98±1,4 mEq/kg/día
Calcio	2,4±0,8 mg/kg/día	2,38±0,7 mg/kg/día
Hiper calciuria	> 4 mg/kg/día	> 4 mg/kg/día
Magnesio	> 50 mg/día	2,10±1,1 mg/kg/día
Ácido úrico	620±75 mg/día	520±147 mg/día/1,73m <sup>2</sup>
Fosfato	795±191 mg/día	12,4±4,6 mg/kg/día
Oxalato	< 44 mg/día	36,9±13,7 mg/día/1,73m <sup>2</sup>
Citrato	>320 mg/día	9,62±4,05 mg/kg/día
Cistina	<200 mg/día	

*F. Santos y V. García Nieto. Exploración basal de la función renal (página 10).*

## Anexo 2. Tubulopatías hereditarias y genética molecular

### • Glucosuria renal

Es la consecuencia de un defecto hereditario, autosómico dominante, de reabsorción de glucosa en el túbulo renal. La mutación del gen codificador de SGLT-2 (cotransportador de la glucosa) localizado en 16p11,2-12 sería el responsable de esta alteración (0,5-1% de la población general).

### • Cistinuria

En la tipo I se produce la mutación del gen SLC3A1 (que codifica un transportador de aminoácidos) localizado en 2p16,3-21; en los pacientes del tipo no I el gen implicado es el SLC7A9 situado en 19q13,1.

### • Hipofosfatemia familiar ligada al sexo

Se transmite a través de una herencia dominante ligada al cromosoma X.

El gen causal, denominado PHEX está localizado en la región Xp22.1. En esta enfermedad se produciría una alteración en la degradación de la fosfotonina una hormona que interviene en la regulación del metabolismo calcio-fósforo, inhibiendo la reabsorción a nivel del túbulo proximal del fosfato. El gen PHEX limita esta inhibición produciéndose un exceso de fosfotonina por lo tanto mayor inhibición de la reabsorción con la consiguiente hiperfosfatemia.

### • Síndrome de Fanconi idiopático o Síndrome de Dent

El gen causal está localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp11,22) y la causa de esta enfermedad sería la mutación del gen que codifica la síntesis de un canal de cloro, el CLCN5.

### • Cistinosis forma infantil

Se transmite por herencia autosómico recesiva. El gen causal está localizado en la región 17p13, la mutación de CTNS, gen que codifica la síntesis de una proteína de la membrana lisosomal o cistinosisina sería el causante de la enfermedad, se han descrito numerosas mutaciones, pero un 40% de los pacientes presentan deleciones de este gen.

### • Síndrome de Lowe o Síndrome óculocerebrorenal

Esta enfermedad es transmitida de modo recesivo ligado al sexo; el gen causal OCRL1 ha sido localizado en la región Xq24-p26. El gen se expresa en numerosos tejidos pero las consecuencias de sus mutaciones se limitan al ojo, cerebro y riñón. El tratamiento es sintomático.

### • Enfermedad de Wilson

El gen ha sido localizado en 13q14,3 y se han descrito múltiples mutaciones.

### • Acidosis tubular renal proximal

Se ha demostrado que la ATR proximal autosómica recesiva asociada a retraso mental y anomalías oculares está causada por mutaciones del gen SLC4A4 localizado en 4p21 y que se codifica en el transportador NBC-1, necesario para la reabsorción de sodio y bicarbonato a nivel del túbulo proximal.

- **Acidosis tubular renal distal**

Esta enfermedad parece responder tanto a una herencia autosómica dominante (AD) como autosómica recesiva (AR).

La forma AD está causada por mutaciones del gen SLC4A1, localizado en 17q21-22 y que codifica el recambiador  $\text{Cl-HCO}_3\text{-AE1}$ .

La forma AR está causada por mutaciones del gen ATP6N1B, localizado en 7q33-34 y que codifica una subunidad de la ATPasa vacuolar transportadora de  $\text{H}^+$ .

La forma AR asociada a sordera nerviosa está causada por mutaciones del gen ATP6B1, localizado en 2q13 y codifica la subunidad B1 de la  $\text{H}^+$ -ATPasa.

- **Pseudohipoaldosteronismo tipo 1 renal**

Se hereda con carácter autosómico dominante. Esta forma está causada por mutaciones en el gen localizado en 4q31,1 que codifica la síntesis del receptor de los mineralocorticoides (MC).

- **Pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (Síndrome de Gordon)**

Se han identificado mutaciones en los genes que codifican la cinasas WKN1Y WKN4 que intervienen en el transporte de cloruro de sodio en la nefrona distal.

- **Síndrome de Bartter neonatal**

En el **síndrome de Bartter neonatal** se han identificado mutaciones en el gen SLC12A1, localizado en 15q15-21 que codifica el cotransportador luminal  $\text{NaK2Cl}$  (tipo I) y en el gen KCNJ1, situado en 11q24-25 que codifica la síntesis del canal de potasio ROMK (tipo II). El síndrome de Bartter neonatal con sordera nerviosa el gen alterado es el BSND, localizado en 1p31.

- **Síndrome de Bartter típico**

Se ha demostrado que está causado por mutaciones de gen CLCNKB localizado en 1p36 y codificador del canal de cloro  $\text{Cl-Kb}$ .

- **Síndrome de Gitelman**

Se transmite por herencia autosómica recesiva y está causada por mutaciones del gen SLC12A3, localizado en 16q13 que codifica el cotransportador  $\text{Na Cl}$  del túbulo distal.

- **Síndrome de Liddle**

Se hereda de manera autosómica dominante, algunos casos aparecen esporádicos. Se ha demostrado que esta enfermedad es causada por mutación del gen que codifica el canal epitelial de sodio (ENaC) sensible a amiloride. Tanto el gen SNCC1B como el SNCC1G están localizados en el cromosoma 16p12.

- **Deficiencia de 11  $\beta$ - hidroxisteroide deshidrogenasa**

Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo, hay un deficiencia de la enzima 11 $\beta$ -hidroxisteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ -HSD), en condiciones normales esta enzima convierte el cortisol en cortisona lo que permite que los receptores tipo 1 queden libres para ligar la aldosterona, cuando esta enzima es deficiente el cortisol se liga al receptor originándose un exceso aparente de mineralocorticoides. Existen 2 isoenzimas la tipo 1 hepática y la tipo 2 renal, el gen de ésta última está localizado en 16q22.

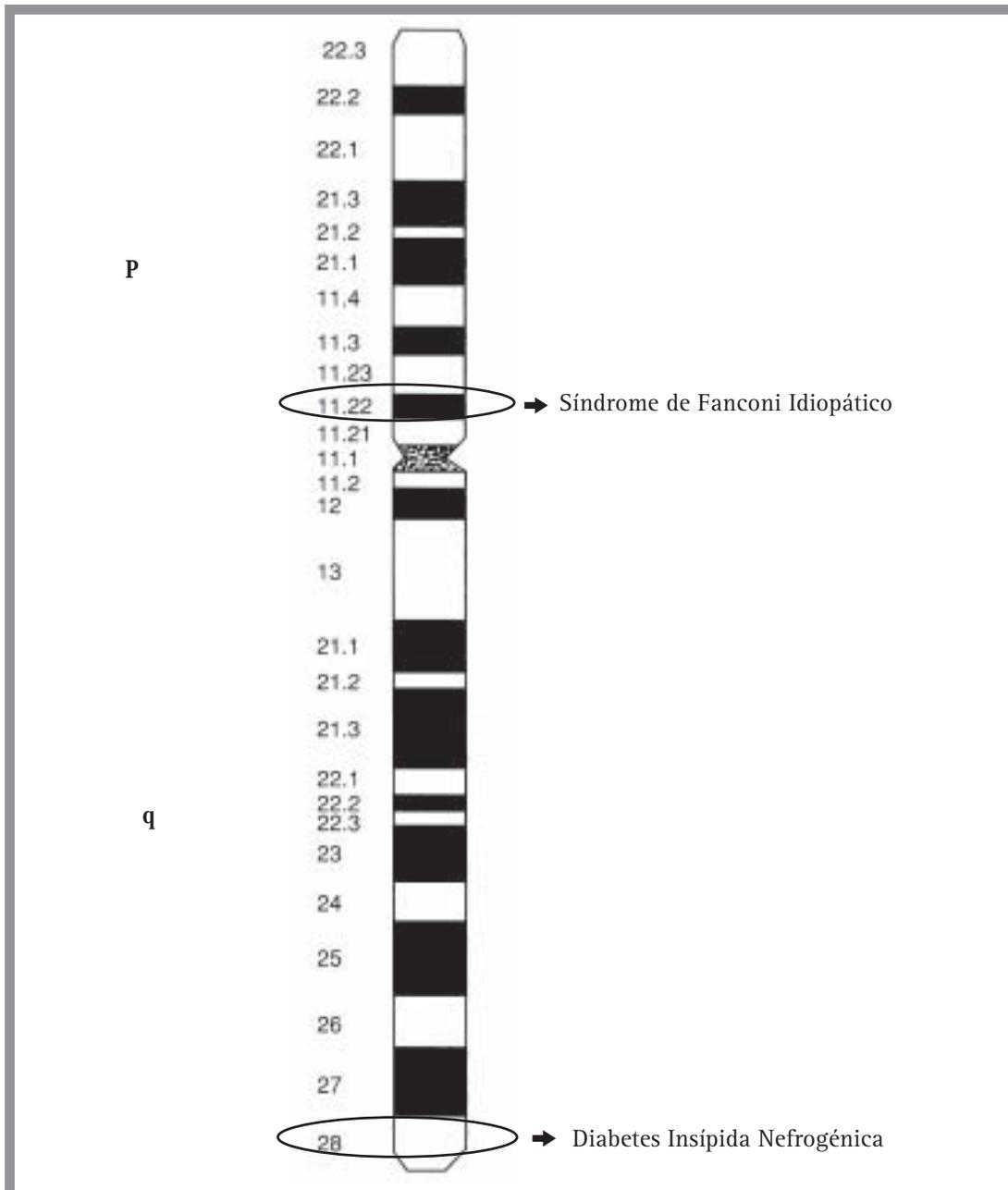
- **Hipomagnesemia - hipercalcemia familiar**

Se hereda con carácter autosómico recesivo, está causada por mutaciones del gen PCLN que codifica la paracelulina-1 que facilita el transporte pasivo del magnesio.

• **Diabetes insípida nefrogénica**

La diabetes insípida nefrogénica hereditaria se trasmite generalmente por herencia recesiva ligada al cromosoma X. La mayoría de los pacientes son varones, existe una mutación en el gen AVPR-2 que codifica el receptor de vasopresina  $V_2$ , este gen se localiza en Xq28. En menos del 10% esta enfermedad se hereda de manera autosómica recesiva o dominante. Se produce la mutación del gen AQP2 que codifica la acuaporina 2, localizado en 12q13, ésta codifica el canal acuoso que permite la entrada de agua en el túbulo colector.

**El cromosoma X y el locus alterado en el Síndrome de Fanconi idiopático y en la Diabetes Insípida Nefrogénica**



Fuente: Solari, A. J. *Genética humana. Fundamentos y aplicaciones en medicina.* Editorial Panamericana. 1996: 113.

## Principales tubulopatías que se manifiestan en los niños, su modo de transmisión, el gen y la proteína implicados y su localización

Tubulopatía	Gen / Locus	Proteína	Herencia
<b>Túbulo Proximal</b>			
Cistinosis	CTNS - 17p13	Cistinosisina (transportador lisosomal de cistina)	AR
Cistinuria tipo I	SLC3A1 - 2p16.3	RBAT (Sub-unidad pesada del transportador apical de cistina y de aminoácidos dibásicos)	AR
Cistinuria tipo II y III	SLC7A9 - 19q13.1	B <sup>0</sup> +AT (Sub-unidad ligera del transportador apical de cistina y de aminoácidos dibásicos)	AR
Síndrome de Dent	CLCN5 - Xp11.22	Canal cloro CIC-5 (endosomas)	XR
Acidosis tubular proximal con anomalías oculares	SLC4A4 - 4q21	Cotransportador Na <sup>+</sup> -HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (basolateral)	AR
<b>Asa de Henle</b>			
Síndrome de Bartter antenatal	SLC12A1 - 15q15 - 21KCNJ1 - 11q24	Cotransportador Na <sup>+</sup> K <sup>+</sup> 2Cl <sup>-</sup> (apical) Canal K <sup>+</sup> ROMK (apical)	AR
Síndrome de Bartter clásico	CLCNKB - 1p36	Canal CIC-kb (basolateral)	AR
Síndrome de Bartter antenatal con sordera	BSND - 1p31 CLCNKB y CLCNKA - 1p36	Sub-unidad b de los canales cloro Canales CIC-kb y CIC-ka (basolaterales)	AR
Hipomagnesemia - Hipercalciuria	PCLN-1 - 3q27	Paracellin-1	AR
Hipomagnesemia renal aislada	FXRD2 - 11q23	Sub-unidad g de la Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> ATPasa (basolateral)	AD
<b>Túbulo distal</b>			
Síndrome de Gitelman	SLC12A3 - 16q13	Cotransportador Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> (apical)	AR
Síndrome de Gordon (Pseudohipoaldosteronismo tipo II)	WNK1 - 12p WNK4 - 17q21	Kinasa wnk- 1 (inhibe wnk-4) Kinasa wnk- 4 (inhibe el ctr Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> )	AD
<b>Túbulo Colector</b>			
Síndrome de Liddle	SCNN1B - 16p13-p12 SCNN1G - 16p13-p12	Sub-unidad b canal Na <sup>+</sup> (apical)* Sub-unidad g canal Na <sup>+</sup> (apical)* (*aumento de función)	AD
Pseudohipoaldosteronismo tipo I	SCNN1A - 12p13. 1SCNN1B - 16p13-p12 SCNN1G - 16p13-p12	Sub-unidad a canal Na <sup>+</sup> (apical)** Sub-unidad b canal Na <sup>+</sup> (apical)** Sub-unidad g canal Na <sup>+</sup> (apical)** (**perdida de función)	AR
	NR3C2 - 4q31.1	Receptor de mineralocorticoides	AD
ATRD ad	SLC4A1 - 17q21-22	Contratransportador Cl <sup>-</sup> /HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (basolateral)	AD
ATRD ar con sordera	ATP6VB1 - 2cen-q13	Sub-unidad B <sub>1</sub> de la H <sup>+</sup> ATPasa	AR
ATRD ar sin sordera o con sordera tardía	ATP6VOA4 - 7q33-34	Sub-unidad catalítica de la H <sup>+</sup> ATPasa	AR
Diabetes insípida nefrogénica	AVPRV2 - Xq28 (basolateral)	Receptor V2 de la vasopresina	XR
	AQP2 - 12q13	Canal hídrico : acuaporina-2 (apical)	AR o AD

Fuente: Cuadro modificado de Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica 2004, 4 (3):144.  
AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XR: recesiva ligada al X.