

Coordinador/Experto**J. Rodríguez Soriano**Departamento de Pediatría
Hospital de Cruces. Bilbao

Las enfermedades del túbulo renal o tubulopatías se definen como alteraciones clínicas en las que existe una disfunción tubular específica con afectación escasa o nula de la función glomerular. Esta afirmación es válida únicamente en estadios precoces, ya que en el curso evolutivo de una tubulopatía puede también producirse una patología glomerular secundaria. Las disfunciones tubulares pueden ser *simples* o *complejas* según se afecte el transporte tubular de una o varias sustancias, respectivamente. Pueden también representar una anomalía *primaria*, casi siempre hereditaria, del transporte tubular o ser la consecuencia de un trastorno *secundario* a otras enfermedades o a administración de medicamentos y tóxicos (tabla 21.1). Los recientes avances en biología molecular han permitido localizar el gen y conocer las posibles mutaciones causales en un cierto número de tubulopatías hereditarias (tabla 21.2).

SÍNDROME DE FANCONI

El síndrome de Fanconi designa un grupo de enfermos que presentan en común una disfunción múltiple del túbulo proximal, caracterizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y con frecuencia también de bicarbonato, lo que se expresa clínicamente por glucosuria, aminoaciduria generalizada no específica, hiperfosfaturia y acidosis tubular renal proximal. Otras anomalías eventualmente presentes son proteinuria de tipo tubular, hiperuricosuria, conservación inadecuada de sodio y potasio e incapacidad para concentrar la orina, con poliuria y polidipsia. Hoy día el término de síndrome de Fanconi se utiliza indiscriminadamente para designar cualquier disfunción tubular proximal compleja, sea completa o parcial, e independientemente de la etiología causal (tabla 21.3).

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Una elevada proporción de sustancias filtradas se reabsorbe casi totalmente en el túbulo contorneado proximal y el estudio de su eliminación urinaria constituye la base del diagnóstico del síndrome de Fanconi.

TABLA 21.1. CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES TUBULARES RENALES

Trastornos del transporte de proteínas

1. Proteinuria tubular

Trastornos del transporte de glucosa

1. Glucosuria renal hereditaria

Trastornos del transporte de aminoácidos

1. Cistinuria
2. Hipercistinuria aislada
3. Hiperaminoaciduria dibásica (tipo 1, tipo 2, lisinuria)
4. Enfermedad de Hartnup
5. Malabsorción de metionina (*oasthouse syndrome*)
6. Histidinuria
7. Iminoglicinuria familiar y otras glicinurias
8. Aminoaciduria dicarboxílica
9. Aminoacidurias renales no específicas

Trastornos del transporte de fosfato

1. Hipofosfatemia familiar
2. Seudohipoparatiroidismo

Trastornos del transporte de ácido úrico

1. Hipouricemia de origen renal

Trastornos múltiples del túbulo proximal

1. Síndrome de Fanconi idiopático o secundario

Trastornos de la función reguladora del equilibrio ácido-base

1. Acidosis tubular renal

Trastornos del transporte de calcio

1. Hiper calciuria de origen renal

Trastornos del transporte de sodio, potasio y magnesio

1. Seudohipoaldosteronismo tipo 1
2. Seudohipoaldosteronismo tipo 2 o síndrome de Gordon
3. Síndrome de Bartter
4. Síndrome de Gitelman
5. Síndrome de Liddle
6. Deficiencia de 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa
7. Hipomagnesemia-hiper calciuria familiar

Trastornos del transporte de agua

1. Diabetes insípida nefrogénica hereditaria
-

TABLA 21.2. GENÉTICA MOLECULAR Y TUBULOPATÍAS HEREDITARIAS

Enfermedad	Tipo de herencia	Localización del gen	Producto del gen
Cistinuria	AR	2p21	rBAT
Síndrome de Dent	XR	Xp11.22	CLCN5
Síndrome oculocerebrorenal de Lowe	AR	Xq26	Inositol fosfato-5-fosfatasa
Cistinosis	AR	17p13	Cistinosina
Síndrome de Bickel-Fanconi	AR	3q26	Glut-2
Síndrome de Fanconi de origen mitocondrial	MIT	DNA mitocondrial	Complejos III y IV
ATR distal hereditaria	AD	17q21-22	AE1
Osteopetrosis asociada a ATR	AR	8q22	Anhidrasa carbónica II
Seudohipoaldosteronismo tipo I (forma múltiple)	AR	16p12 12p13	β ENaC y γ ENaC α ENaC
Seudohipoaldosteronismo tipo I (forma renal)	AD	4q31.1	Receptor MC
Síndrome de Liddle	AD	16p12	β ENaC y γ ENaC
Deficiencia de 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa	AR	16q22	11 β -HSD2
Síndrome de Bartter neonatal (tipo I)	AR	15q15-21	BSC1
Síndrome de Bartter neonatal (tipo II)	AR	11q24-25	ROMK
Síndrome de Bartter típico (tipo III)	AR	1p36	CLCNKB
Síndrome de Gitelman	AR	16q13	TSC
Diabetes insípida nefrogénica hereditaria	XR	Xq28	Receptor vasopresina 2
Diabetes insípida nefrogénica hereditaria	AR y AD	12q13	Acuoparina 2
Raquitismo hipofosfatemico familiar	XD	Xp22.1	PHEX

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; XD: dominante ligada al sexo; XR: recesiva ligada al sexo; rBAT: transportador de L-cistina y L-aminoácidos dibásicos; CLCN5: canal de cloro-5 voltaje-dependiente; Glut-2: transportador de glucosa 2; MIT: mitocondrial; AE1: recambiador Cl/HCO₃ o proteína banda 3; α ENaC, β ENaC y γ ENaC: cadenas α , β y γ del canal epitelial de sodio; MC: mineralocorticoides; 11 β -HSD2: isoenzima 2 de la 11 β -hidroxisteroide deshidrogenasa; BSC1: cotransportador Na-K-2Cl bumetanida sensible; TSC: cotransportador Na-Cl tiiazida sensible; ROMK: canal de potasio; CLCNKB: canal de cloro Kb; PHEX: endopeptidasa específica de la fosfolomina. ATR: acidosis tubular renal.

TABLA 21.3. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME DE FANCONI

Síndrome de Fanconi primario (idiopático)

1. Esporádico
2. Con transmisión hereditaria (autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al sexo)

Síndrome de Fanconi secundario (sintomático)

1. Enfermedades genéticas
 - Cistinosis
 - Síndrome oculocerebrorrenal de Lowe
 - Tirosinemia tipo I
 - Enfermedad de Wilson
 - Intolerancia hereditaria a la fructosa
 - Galactosemia
 - Glucogenosis
 - Citopatías mitocondriales
 2. Enfermedades adquiridas
 - Mieloma múltiple
 - Síndrome nefrótico
 - Nefritis intersticial aguda
 - Trasplante renal
 3. Medicamentos y tóxicos
 - Tetraciclina degradada, aminoglucósidos, metil-3-cromona
 - Metales pesados (mercurio, uranio, plomo, cadmio)
 - Ácido maleico, lisol, tolueno
 - Ácido valproico
 - Cisplatino, ifosfamida, 6-mercaptopurina, azatioprina, estreptozotocina
-

Glucosuria

En circunstancias normales la orina casi no contiene glucosa. En el síndrome de Fanconi existe tanto una disminución del umbral de excreción de glucosa (normalmente situado cuando la glucemia alcanza 180 mg/dl), como del Tm de reabsorción de glucosa (normalmente situado entre 300-375 mg/min por 1,73 m²).

Proteinuria tubular

Está formada fundamentalmente por proteínas de bajo peso molecular que no han sido adecuadamente reabsorbidas en el túbulo proximal. Raramente supera 2 g/día y las tiritas reactivas no detectan este tipo de proteinuria. La

proteína más frecuentemente estudiada es la β_2 -microglobulina, cuya eliminación urinaria está marcadamente aumentada. En las tubulopatías pueden también detectarse en la orina proteínas que provienen de las propias células tubulares, como es el caso de la enzima lisosomal N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG). Un dato que se debe conocer es la falta de captación renal del DMSA- ^{99m}Tc cuando existe un grado importante de proteinuria tubular.

Aminoaciduria

Afecta un grupo numeroso y heterogéneo de aminoácidos (aminoaciduria renal no específica o generalizada). El valor plasmático de los aminoácidos es característicamente normal.

Acidosis tubular renal proximal

Véase la siguiente sección.

Fosfaturia

La hiperfosfaturia se valora generalmente por el cálculo de la reabsorción tubular de fosfato o TRP = $(1 - [P_{\text{orina}} \times Cr_{\text{sangre}} / P_{\text{sangre}} \times Cr_{\text{orina}}]) \times 100$. Los valores normales se sitúan por encima del 85%. Este índice tiene el inconveniente de no tomar en consideración que su valor es altamente dependiente de la fosfemia. En este sentido el índice TmP/FG es claramente superior: $P_{\text{sangre}} - (P_{\text{orina}} \times Cr_{\text{sangre}} / Cr_{\text{orina}})$. Los valores normales se sitúan por encima de 3 mg/dl.

Uricosuria

Una hiperuricosuria forma parte frecuentemente del cuadro de disfunción tubular proximal, y las concentraciones de excreción fraccional de ácido úrico superan el valor normal de $7 \pm 2\%$.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL

La *acidosis tubular renal* (ATR) representa un síndrome clínico de acidosis metabólica causado por un defecto de reabsorción tubular renal de bicarbonato y/o de excreción urinaria de ion hidrógeno. En este síndrome, a diferencia de lo que ocurre en la llamada *acidosis urémica*, la función glomerular es normal o está comparativamente menos afectada que la función tubular. Aunque desde el punto de vista etiológico responde a numerosas causas, endógenas y exógenas, desde el punto de vista clínico y fisiopatológico se puede

clasificar en tres grandes categorías: a) *ATR proximal o tipo 2*; b) *ATR distal o tipo 1*, y c) *ATR hiperpotasémica o tipo 4* (tabla 21.4).

ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL

En este tipo de acidosis tubular la acidosis hiperclorémica es el resultado de un defecto tubular de reabsorción del bicarbonato filtrado, mientras que son normales los mecanismos distales de acidificación de la orina. El resultado es una disminución del umbral renal de excreción de bicarbonato, que normalmente oscila entre 22 mmol/l en el lactante y 26 mmol/l en el adulto

TABLA 21.4. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA ACIDOSIS TUBULAR RENAL

Acidosis tubular renal proximal (tipo 2)

Primaria (idiopática)

1. Esporádica (transitoria)
2. Con transmisión hereditaria (persistente: autosómica dominante, autosómica recesiva)

Secundaria (sintomática)

1. Asociada al síndrome de Fanconi
2. Otras enfermedades (deficiencia de vitamina D, síndrome nefrótico, tetralogía de Fallot, trasplante renal)

Acidosis tubular renal distal (tipo 1)

Primaria (idiopática)

1. Esporádica (persistente)
2. Con transmisión hereditaria (autosómica dominante, autosómica recesiva cuando asocia sordera nerviosa)

Secundaria (sintomática)

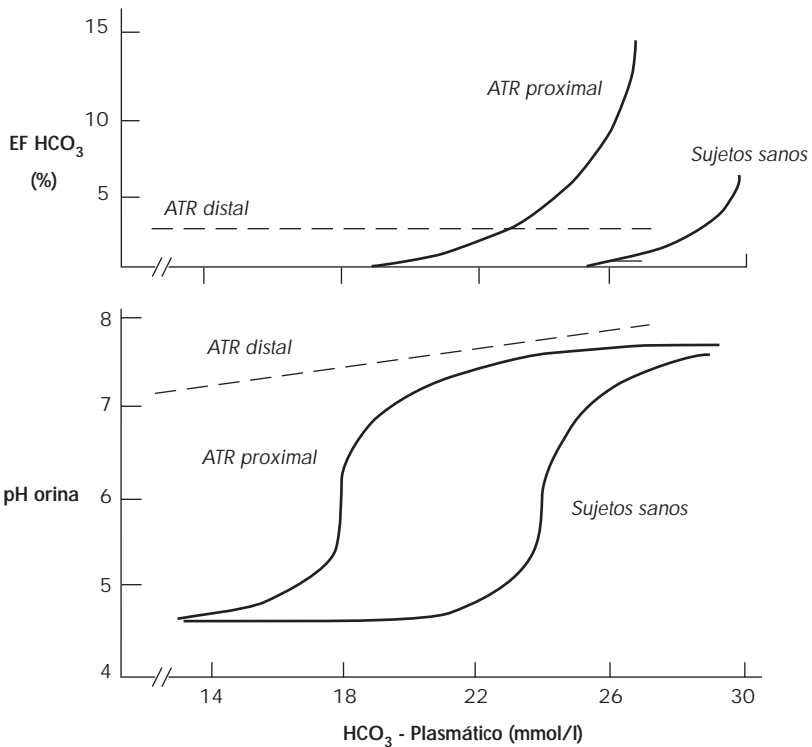
1. Enfermedades genéticas (osteopetrosis, eliptocitosis hereditaria, síndrome de Ehlers-Danlos, hiperoxaluria primaria tipo I)
2. Enfermedades adquiridas (enfermedades autoinmunes, trasplante renal, riñón en esponja, hipertiroidismo, malnutrición)
3. Medicamentos y tóxicos (anfotericina B, sales de litio, amiloride, tolueno)

Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo 4)

1. Estados de hipoaldosteronismo primario o secundario
 2. Estados de pseudohipoaldosteronismo
 3. Medicamentos y tóxicos (sales de potasio, heparina, espironolactona, triamtereno, trimetoprim, indometacina y similares, captopril, ciclosporina A)
-

(fig. 21.1). Cuando se corrige la acidosis metabólica mediante la administración exógena de alcalinos, la cantidad de bicarbonato excretada en la orina es muy abundante, pudiendo incluso exceder del 15% de la cantidad filtrada cuando la bicarbonaturia se estudia a valores normales de bicarbonatemia, es decir, alrededor de 24 mmol/l. El diagnóstico de una ATR proximal debe sospecharse cuando un cuadro de acidosis metabólica hiperclorémica se acompaña de un hiato aniónico urinario negativo, es decir, de una concentración de cloro en la orina superior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio. La disminución del umbral de excreción renal de bicarbonato se demuestra por el estudio de su reabsorción durante una sobrecar-

FIGURA 21.1.



ATR: acidosis tubular renal.

ga intravenosa de bicarbonato sódico. Por el contrario, la función de acidificación distal, valorada por el estudio del pH de la orina y de la excreción renal de acidez titulable y amonio durante una sobrecarga ácida, es normal. En la práctica, cuando un paciente requiere más de 6 mmol/kg/24 h de bicarbonato o citrato para mantener una cifra de bicarbonato plasmático superior a 22 mmol/l y, sin embargo, es capaz de acidificar la orina por debajo de un pH 5,5 tras una sobrecarga ácida, puede afirmarse que padece una ATR proximal.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL

En la ATR distal el pH urinario es inapropiadamente elevado, es decir, superior a 5,5, a pesar de coexistir una acidosis metabólica sistémica. A diferencia de lo que ocurre en la ATR proximal, la excreción urinaria de bicarbonato es de escasa magnitud y no sobrepasa el 5% de la cantidad filtrada, cuando se analiza dicha excreción a valores normales de bicarbonatemia, es decir, alrededor de 24 mmol/l (fig. 21.1). Tras una sobrecarga ácida el pH urinario se mantiene elevado y la excreción renal de acidez titulable y de amonio aparecen disminuidas. El diagnóstico de una ATR distal debe sospecharse cuando la acidosis metabólica hiperclorémica se acompaña de normo o hipopotasemia y de un hiato aniónico urinario positivo, es decir, de una concentración de cloro en la orina inferior a la suma de las concentraciones de sodio y potasio. La demostración conjunta, en estas circunstancias, de un pH urinario elevado y de una amoniuria disminuida establece el diagnóstico.

ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERPOTASÉMICA

Este tipo de ATR ha sido identificada en pacientes con hiperpotasemia de diverso origen, incluyendo pacientes con hipoaldosteronismo tanto primario como asociado a hiporreninemia, y pseudohipoaldosteronismo. La patogenia de esta ATR es compleja, pero depende fundamentalmente de un defecto de amoniogénesis, causado por el hipoaldosteronismo y la propia hiperpotasemia. Existe una capacidad normal de acidificar la orina (pH urinario inferior a 5,5) tras estimulación por sobrecarga ácida. El diagnóstico de una ATR hiperpotasémica o tipo 4 se establece fácilmente ante la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, hiperpotasemia y una capacidad intacta de acidificación urinaria con amoniuria disminuida.

PRUEBAS FUNCIONALES PARA EL ESTUDIO DE LA ACIDIFICACIÓN URINARIA

Reabsorción proximal de bicarbonato

Umbral de excreción urinaria. La determinación del umbral de excreción de bicarbonato requiere la perfusión lenta de una solución de bicarbonato sódico, de manera que se obtenga una elevación constante y progresiva de la bicarbonatemia. La aparición de bicarbonaturia, que coincide con la elevación del pH urinario por encima de 6,2, permite definir el valor de dicho umbral.

Excreción fraccional. Cuando, durante la perfusión de bicarbonato sódico, se alcanza una cifra normal de bicarbonatemia (alrededor de 22 mmol/l) es importante calcular la proporción del bicarbonato filtrado que está presente en la orina. Esto se efectúa determinando las concentraciones de bicarbonato y creatinina de manera simultánea en sangre y orina. La excreción fraccional de bicarbonato se calcula por el cociente: HCO_3 en orina x creatinina en sangre: HCO_3 en sangre x creatinina en orina. Este valor no es el 5% en la ATR distal pero sobrepasa siempre el 10-15% en la ATR proximal.

Relación bicarbonato plasmático frente a pH urinario. Los valores de pH urinario observados a diferentes concentraciones plasmáticas de bicarbonato permiten distinguir la ATR proximal de la ATR distal. Mientras que el pH urinario desciende por debajo de 5,5 en la ATR proximal y en la ATR hiperpota-sémica, permanece siempre por encima de esta cifra en la ATR distal.

Acidificación urinaria distal

pH urinario y excreción de amonio. La determinación del pH urinario es un estudio fundamental para asegurar la integridad del mecanismo de acidificación urinaria distal. Debe tenerse en cuenta que el pH mide únicamente la actividad en la orina del ion hidrógeno libre, que representa menos del 1% de la cantidad total de protones excretada por el riñón. Un pH ácido no permite asegurar que los mecanismos distales son normales si la excreción de amonio está simultáneamente disminuida y, viceversa, una excreción de amonio elevada puede ser el origen de un pH urinario elevado (superior a 5,5), sin que esto implique la existencia de un trastorno de acidificación distal. La concentración urinaria de sodio debe también determinarse de manera sistemática, ya que un pH urinario elevado puede estar causado por una hiponatruiria, sin que ello implique la existencia de un defecto tubular irreversible de acidificación.

De manera tradicional, el pH urinario y la excreción de amonio se estimaban durante un estado de acidosis metabólica, ya sea espontánea o inducida por la administración exógena de una sal acidificante (cloruro de amonio o clorhidrato de arginina). Sin embargo, dichas determinaciones pueden ofrecer también gran valor cuando se efectúan tras la perfusión de sulfato sódico o tras la administración intravenosa de furosemida (1 mg/kg). Tanto el sulfato como la furosemida estimulan la secreción de hidrógeno y potasio en la nefrona distal al generar una fuerte electronegatividad intraluminal.

Anión restante urinario. El cálculo del llamado anión restante urinario (o «anión gap» urinario) se efectúa por la fórmula: $\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^-$, estando representado cada electrólito por su concentración urinaria en mmol/l. Este cálculo permite una estimación aproximada de la concentración urinaria de amonio siempre que se valore en circunstancias de acidosis metabólica. En general, pacientes con ATR proximal presentan un valor negativo, es decir, la concentración urinaria de cloro es superior a la suma de las concentraciones urinarias de sodio y de potasio. Por el contrario, los pacientes con ATR distal presentan un anión restante urinario positivo, es decir, la concentración urinaria de cloro es inferior a la suma de las concentraciones urinarias de sodio y de potasio.

pCO₂ urinaria. En un individuo normal la pCO₂ de la orina se eleva marcadamente cuando se administra una sobrecarga alcalina y, como consecuencia, el pH urinario se eleva a valores superiores a 7,4. Este aumento de la pCO₂ es la consecuencia directa de la secreción de ion hidrógeno en la nefrona distal: el H⁺ reacciona con el HCO₃ presente en la luz tubular y forma H₂CO₃ que se deshidrata lentamente en CO₂ y agua, al no existir acción luminal de la anhidrasa carbónica intravenosa en los segmentos distales. El CO₂ formado aparece en la orina debido a las condiciones desfavorables para su reabsorción presentes a dicho nivel. El estudio comporta el cálculo del llamado gradiente de pCO₂ (o delta pCO₂), es decir, la pCO₂ urinaria menos la pCO₂ plasmática. El delta pCO₂ está siempre disminuido en la ATR distal, está elevado en la ATR proximal y es variable en la ATR hiperpotasémica.

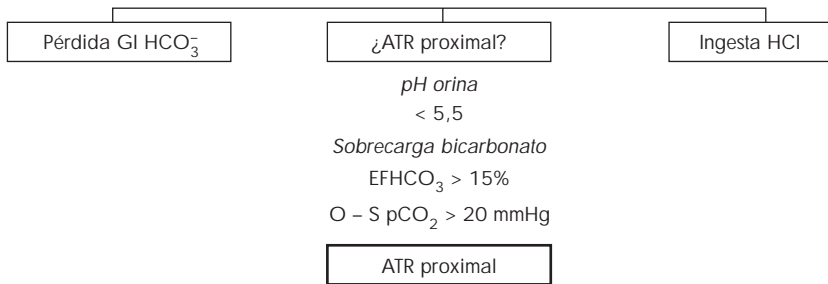
Protocolo diagnóstico

En general, se sospecha un síndrome de ATR cuando la acidosis metabólica se acompaña de hipercloremia y de un anión restante plasmático ($\text{Na}^+ - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$) igual a 12 ± 2 mmol/l. Un *anión gap* plasmático situado entre

8 y 16 mmol/l refleja la pérdida de bicarbonato del espacio extracelular, ya sea a través de la vía digestiva o a través de la vía renal. Una vez establecida la sospecha de ATR debe prestarse atención inmediata al valor del anión restante o *anión gap* urinario. Cuando en un paciente con acidosis metabólica hiperclorémica, la concentración urinaria de cloro es muy superior a la suma de las concentraciones de sodio y de potasio, debe sospecharse una pérdida renal o digestiva de bicarbonato o la administración previa de una sal acidificante. El diagnóstico de ATR proximal se hace evidente al excluir los otros trastornos. Debe asegurarse siempre que la excreción urinaria de sodio es normal para excluir trastornos digestivos ocultos. El diagnóstico definitivo de ATR proximal se establece mediante la demostración de un pH urinario inferior a 5,5 durante una sobrecarga ácida o espontáneamente y por la presencia de un delta $p\text{CO}_2$ superior a 20 mmHg y de una excreción fraccional de bicarbonato superior a 10-15% durante una sobrecarga alcalina suficiente para elevar la bicarbonatemia a valores normales. El diagnóstico de ATR proximal requiere siempre el estudio sistemático de otras funciones tubulares proximales (fig. 21.2).

Cuando el estudio urinario de un paciente afectado de acidosis metabólica hiperclorémica demuestra una concentración urinaria de cloro muy inferior a la suma de las concentraciones urinarias de sodio y de potasio, debe sospecharse la presencia de un defecto de acidificación distal. El paso siguiente es la determinación del potasio plasmático. Si la potasemia es nor-

FIGURA 21.2.



Acidosis metabólica hiperclorémica con anión restante urinario negativo (Cl > Na + K).

ATR: acidosis tubular renal; O: orina; S: sangre.

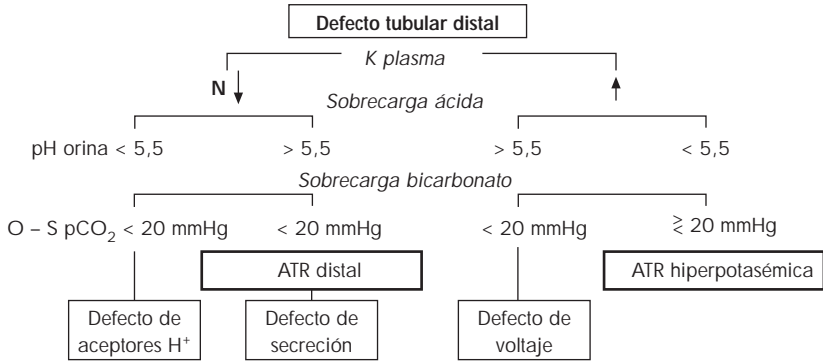
mal o está disminuida debe sospecharse una ATR distal, que será confirmada por la incapacidad de conseguir un pH urinario inferior a 5,5 durante una sobrecarga ácida. El diagnóstico de ATR distal es definitivo si tras normalizar la bicarbonatemia mediante una sobrecarga alcalina, el delta-pCO₂ permanece inferior a 20 mmHg y la excreción fraccional de bicarbonato no sobrepasa el 5%. La presencia de valores de excreción fraccional más elevados indican un ATR mixta, proximal y distal. El estudio debe comportar siempre la determinación de la excreción urinaria de calcio y la búsqueda de nefrocalcinosis mediante la ecografía renal.

Cuando la potasemia está elevada, aun de manera poco importante, debe prestarse atención inmediata al valor del pH urinario. Un pH urinario superior a 5,5 tras una sobrecarga ácida permite sospechar un pequeño grupo de pacientes con ATR distal hiperpotasémica, causada por un defecto de voltaje. En estos casos debe sospecharse la existencia de un trastorno importante de reabsorción de sodio como causa del síndrome de ATR. Cuando la orina es fuertemente ácida (pH urinario inferior a 5,5) debe sospecharse el diagnóstico de ATR hiperpotasémica, o tipo 4. La presencia de una pérdida asociada de bicarbonato no debe inducir al error de diagnosticar una ATR proximal, que puede fácilmente excluirse por la marcada disminución de la excreción urinaria de amonio presente en la ATR tipo 4. El estudio debe completarse determinando los valores plasmáticos de renina y de aldosterona y la excreción urinaria de potasio tras la administración intravenosa de furosemina, y valorando la función glomerular para excluir la existencia de una nefropatía causal (fig. 21.3).

SÍNDROMES DE BARTTER Y GITELMAN

El *síndrome de Bartter* define una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, caracterizada por alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiperaldosteronismo con tensión arterial normal, hiperprostaglandinismo e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. La patogenia está relacionada con defectos heredados del transporte de Cl⁻ y Na⁺ en el asa ascendente de Henle y túbulo contorneado distal. Se han identificado dos fenotipos diferentes de síndrome de Bartter: el síndrome de Bartter neonatal y un síndrome de Bartter típico que se manifiesta a edad variable, a partir de la primera infancia. Es importante diferenciar el síndrome de Bartter observado en el niño pequeño de un cuadro clínico muy semejante o *síndrome de Gitelman*, observado fundamen-

FIGURA 21.3.



Acidosis metabólica hiperclorémica con anión restante urinario positivo (Cl < Na + K).

ATR: acidosis tubular renal; O: orina; S: sangre.

talmente en niños mayores y adultos. El diagnóstico diferencial se presenta en la tabla 21.5. Estos tres fenotipos se corresponden con, al menos, cuatro anomalías genéticas diferentes que se detallan en la tabla 21.2.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

Antes del advenimiento de la biología molecular el síndrome de Bartter ha sido clásicamente diagnosticado mediante el estudio del aclaramiento fraccional de Cl. Este estudio se realiza en situación de máxima diuresis acuosa obtenida mediante la infusión de una solución salina hipotónica al 0,45%. En esta circunstancia, en la que la secreción de ADH está completamente inhibida y el túbulo colector es prácticamente impermeable al agua, el aclaramiento de agua libre CH_2O representa la proporción de ClNa reabsorbido en los segmentos distales de dilución, es decir, más allá del punto del asa ascendente de Henle en el que la orina alcanza la isotonicidad. Se valoran los siguientes índices:

$\text{CH}_2\text{O} + \text{Cl}/\text{FG}$ = oferta de ClNa a la nefrona distal.

$\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O} + \text{CH}_2\text{O} \times 100$ = porcentaje de esta oferta reabsorbido distalmente. Este índice se sitúa normalmente por encima del 80% y está marcadamente disminuido en casos de síndrome de Bartter, aunque los valores pueden ser normales o sólo ligeramente disminuidos en casos de síndrome de Gitelman.

TABLA 21.5. DATOS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS EN LOS SÍNDROMES DE BARTER Y GITELMAN

	Síndrome de Bartter neonatal	Síndrome de Bartter típico	Síndrome de Gitelman
Presentación clínica	Neonatal	Infancia	Infancia o edad adulta
Hidramnios/prematuridad	Presente	A menudo presente	Ausente
Polidipsia/poliuria	Presente	Presente	Ausente
Avidez por la sal	Presente	Presente	Ausente
Retraso de crecimiento	Presente	Presente	Ausente u ocasional
Deshidratación	Presente	A menudo presente	Ausente
Debilidad muscular/tetania	Ausente	Ocasionalmente presente	Presente
Nefrocalcinosis	Presente	Ausente	Ausente
Sordera nerviosa	Ocasionalmente presente	Ausente	Ausente
Alcalosis metabólica	Presente	Presente	Presente
Hipopotasemia	Presente	Presente	Presente
Hipomagnesemia	Ausente o excepcional	Ocasionalmente presente (?)	Presente
Excreción urinaria de NaCl	Muy elevada	Elevada	Normal o elevada
Excreción urinaria de Ca	Muy elevada	Normal elevada	Disminuida
Capacidad de concentración urinaria	Alterada	Alterada	Normal
Hiperreninemia/hiperaldosteronismo	Presente	Presente	Presente
Hiperprostaglandinismo	Presente	Presente	Ausente
Hipertrofia aparato yuxtaglomerular	Presente	Presente	Ocasionalmente presente

DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

Consiste en la incapacidad, parcial o completa, del riñón para concentrar la orina en presencia de valores altos de hormona antidiurética (ADH). Este trastorno puede reflejar una resistencia a la acción de la ADH en el túbulo colector renal o una interferencia con los mecanismos de la concentración medular de solutos.

La diabetes insípida nefrogénica hereditaria es una enfermedad recesiva ligada al sexo causada por una alteración del gen que codifica la síntesis de los receptores V_2 de la vasopresina, localizado en $Xq28$. La anomalía estructural resultante determina una falta de respuesta de los receptores renales a la hormona antidiurética, a pesar de valores plasmáticos de esta hormona marcadamente elevados. Existe una forma de diabetes insípida (DI) nefrogénica mucho menos frecuente, que puede ser heredada de manera autosómica recesiva o autosómica dominante, y que está causada por mutaciones de gen de la acuaporina 2. Otras causas de DI nefrogénica son la hipopotasemia, la hipercalcemia y ciertos fármacos como el metoxiflurano, las sales de litio, el propoxifeno, la anfotericina, cidofovir, foscarnet y la demeclociclina. Todas estas causas interfieren de forma predominante la acción de la ADH en el túbulo renal y producen un déficit de concentración urinaria de intensidad variable. En un adulto con DI nefrogénica sintomática, las causas más habituales son la ingesta crónica de sales de litio y la hipercalcemia. Entre las causas que modifican de modo predominante la concentración de solutos se incluyen situaciones muy variadas, como la insuficiencia renal crónica, la fase diurética de la insuficiencia renal aguda, la uropatía obstructiva, la nefronopatia, la poliquistosis renal, las nefropatías intersticiales, la amiloidosis renal, el síndrome de Sjögren, el síndrome de Fanconi y la drepanocitosis.

PRUEBAS FUNCIONALES PARA EL ESTUDIO DE LA CAPACIDAD DE CONCENTRACIÓN URINARIA

Prueba de deprivación acuosa

En situación de máxima antidiuresis, es decir, después de la deprivación acuosa nocturna por lo menos durante 16 horas e ingestión de una cena seca, individuos sanos son capaces de alcanzar osmolalidades urinarias superiores a 900 mOsm/kg. En la práctica, antes de realizar la deprivación acuosa, que es cansada para el paciente, debe comprobarse la osmolalidad de la orina

matutina, obtenida al azar: si la osmolalidad excede de 800 mOsm/kg se puede excluir la presencia de un defecto de concentración importante.

Administración exógena de vasopresina

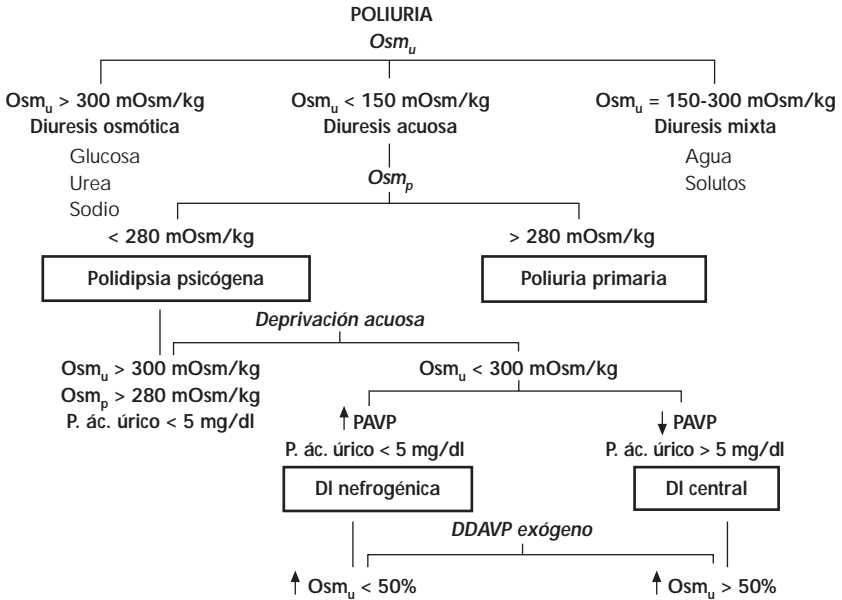
Consiste en la instilación nasal de 10 o 20 μg de L-amino-8-D-arginina-vasopresina (desmopresina o DDAVP, Minurin®). Los valores de referencia son similares a los obtenidos tras deprivación acuosa, pero debe prestarse atención, si no se restringe la ingesta acuosa, a la aparición de una posible hiponatremia dilucional.

Determinación de la concentración plasmática de ADH. Debe valorarse únicamente en situación de deprivación acuosa o tras la perfusión de una solución hipertónica (p. ej., solución de manitol al 20%). Valores plasmáticos iguales o superiores a 5 pg/ml deben acompañarse de osmolaridades urinarias superiores a 900 mOsm/kg.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO

La poliuria constituye una situación clínica frecuente que obliga a establecer una búsqueda de su posible causa (fig. 21.4). Es difícil definir la poliuria aunque generalmente se supone su existencia cuando el volumen urinario excede la cantidad de 2,5 a 3,0 l/día/1,73 m², o 2 ml/min/1,73 m². Sin embargo, debe reconocerse siempre que un volumen de orina, aunque aparentemente excesivo, puede ser apropiado o inapropiado en función del volumen y de la tonicidad del plasma. Una primera aproximación diagnóstica debe valorar la osmolaridad urinaria. Si ésta es superior a 300 mOsm/kg debe suponerse la presencia de una diuresis osmótica, secundaria a la excreción de cantidades importantes de glucosa, urea o ClNa. En estas circunstancias, puede ser útil el cálculo del Cosm, ya que valores superiores a 3 ml/min apoyan el diagnóstico de diuresis osmótica. La causa más frecuente es la diabetes mellitus, de fácil diagnóstico. En este capítulo nos interesa particularmente el diagnóstico diferencial de una poliuria secundaria a una diuresis acuosa, es decir, cuando la osmolaridad urinaria y el Cosm son inferiores a 300 mOsm y 3 ml/min, respectivamente. En circunstancias de diuresis acuosa pura la osmolaridad urinaria es inferior a 150 mOsm/kg. Una primera distinción debe establecerse entre la poliuria primaria y la polidipsia psicógena. En esta última la osmolaridad plasmática es inferior a 280 mOsm/kg y el paciente suele responder a la deprivación acuosa elevando la concentración

FIGURA 21.4.

**Poliuria. Protocolo diagnóstico.**

DI: diabetes insípida; DDAVP: desmopresina; P. ác. úrico: plasma ácido úrico.

urinaria por encima de 300 mOsm/kg. La diferenciación entre una diabetes insípida nefrogénica y una diabetes insípida central podrá establecerse valorando la respuesta a la deprivación acuosa y a la administración exógena de desmopresina, según se detalla en la figura 21.4. Debe señalarse que en la DI central existe un importante grado de nicturia y el paciente muestra una marcada preferencia por la ingesta de agua helada. La determinación de la concentración plasmática de ácido úrico tras la deprivación acuosa se ha revelado especialmente útil para diferenciar entre una polidipsia primaria y una diabetes insípida central. Se ha demostrado que los valores plasmáticos de ácido úrico no sólo dependen de la volemia, aumentada en el primer caso y disminuida en el segundo, sino también de la acción directa de la vasopresina sobre la excreción de ácido úrico, mediada a través de los receptores V_1 . Un valor de uricemia superior a 5 mg/dl en estas circunstancias es casi diagnóstico de diabetes insípida central.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Biochet DG, Oksche A, Rosenthal W. Congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:1951-1958.
- Kurtzman NA. Disorders of distal acidification. *Kidney Int* 1990; 38:720-727.
- Rodríguez Soriano J. Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12:315-327.
- Rodríguez Soriano J. Tubular disorders of electrolyte regulation. En: Holliday MA, Barratt TM, Avner ED, eds. *Pediatric nephrology*. Baltimore: Williams-Wilkins, 1994; 624.
- Rodríguez Soriano J, Vallo A. Renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 1990; 4:268-275.
- Rodríguez Soriano J, Vallo A. Tubulopatías. En: Martínez-Maldonado M, Rodicio JL, Herrera-Acosta J, eds. *Tratado de nefrología*. Madrid: Ediciones Norma, 1993; 865.