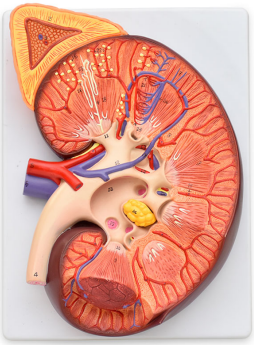
NEFROPATÍAS TUBULARES



SESIÓN MONOGRÁFICA

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA – HGUV

VERÓNICA BOSCHIN NAVARRO

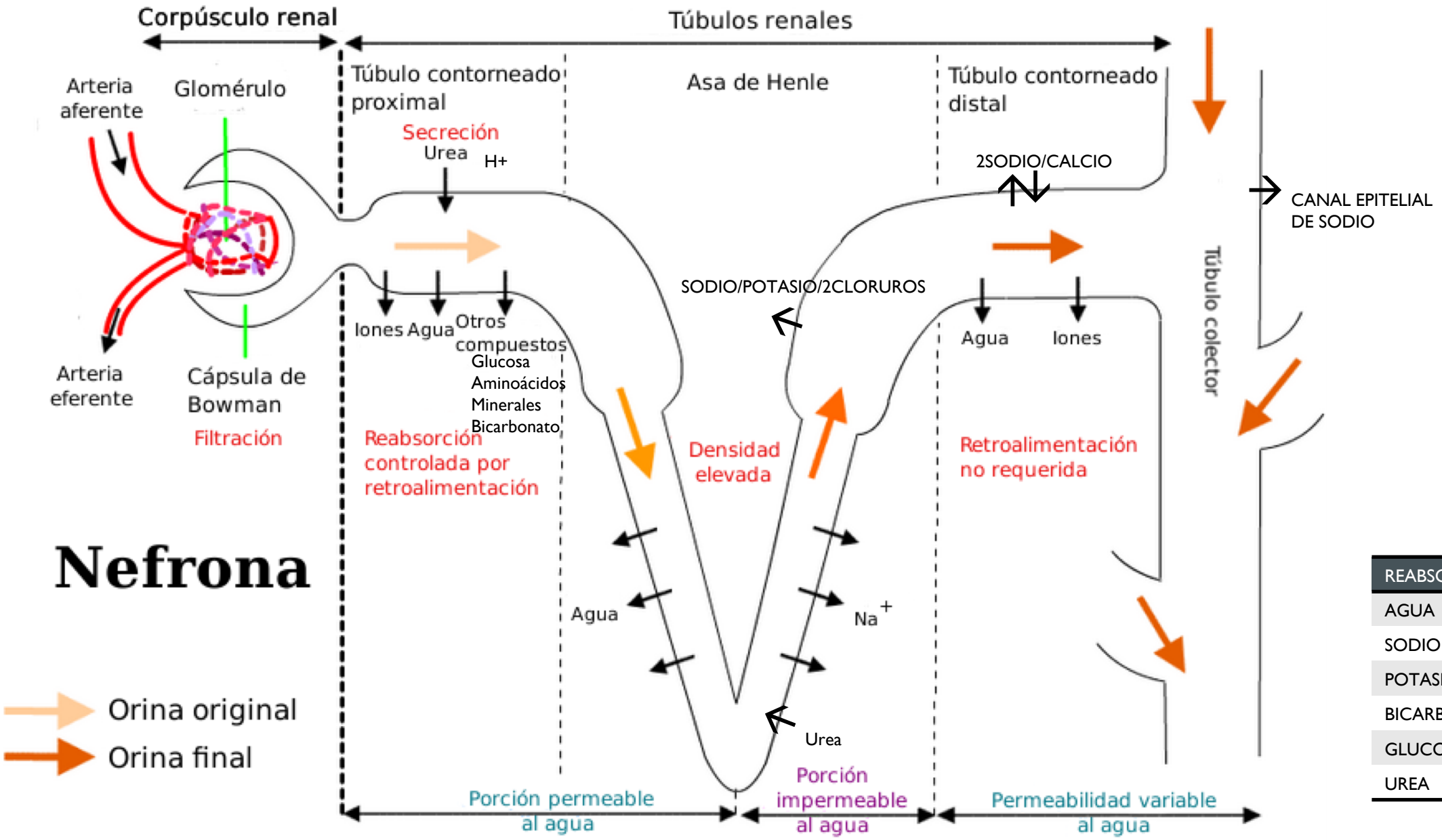
OCTUBRE 2021

NEFROPATÍAS TUBULARES

→ GRUPO HETEROGÉNEO DE ENTIDADES DEFINIDAS POR ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN TUBULAR RENAL, CON ESCASA O NULA AFECTACIÓN DE LA FUNCIÓN GLOMERULAR

→ CLASIFICACIÓN:

- ETIOLOGÍA: PRIMARIAS VS SECUNDARIAS A TÓXICOS, FÁRMACOS U OTRAS ENFERMEDADES.
- SUSTANCIA: SIMPLES O COMPLEJAS
- MECANISMO FISIOPATOLÓGICO: REABSORCIÓN, SECRECIÓN O RESPUESTA A HORMONAS



REABSORCIÓN	%
AGUA	99
SODIO	99,5
POTASIO	70
BICARBONATO	80
GLUCOSA/AA	100
UREA	44

CUANDO SOSPECHAR UNA TUBULOPATÍA

HISTORIA CLÍNICA

- Historia familiar
- Síntomas sugestivos
- Historia dietética, avidez por la sal, ingesta de agua y diuresis

EXPLORACIÓN FÍSICA

- Crecimiento y desarrollo
- Presión arterial
- Hidratación
- Raquitismo
- Anomalías en órganos de los sentidos

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

- Sedimento urinario y tira reactiva
- Volumen urinario
- Cálculo del filtrado glomerular renal
- PTH y Vitamina D

- Función tubular:

- Excreciones fraccionales de Na, K, Cl. Tasa de reabsorción de fosfato.
- Excreción de Ca, Mg, glucosa
- Gradiente transtubular de potasio: acción de aldosterona
- Proteinuria en orina de 24 horas
- Capacidad de concentración

CLÍNICA

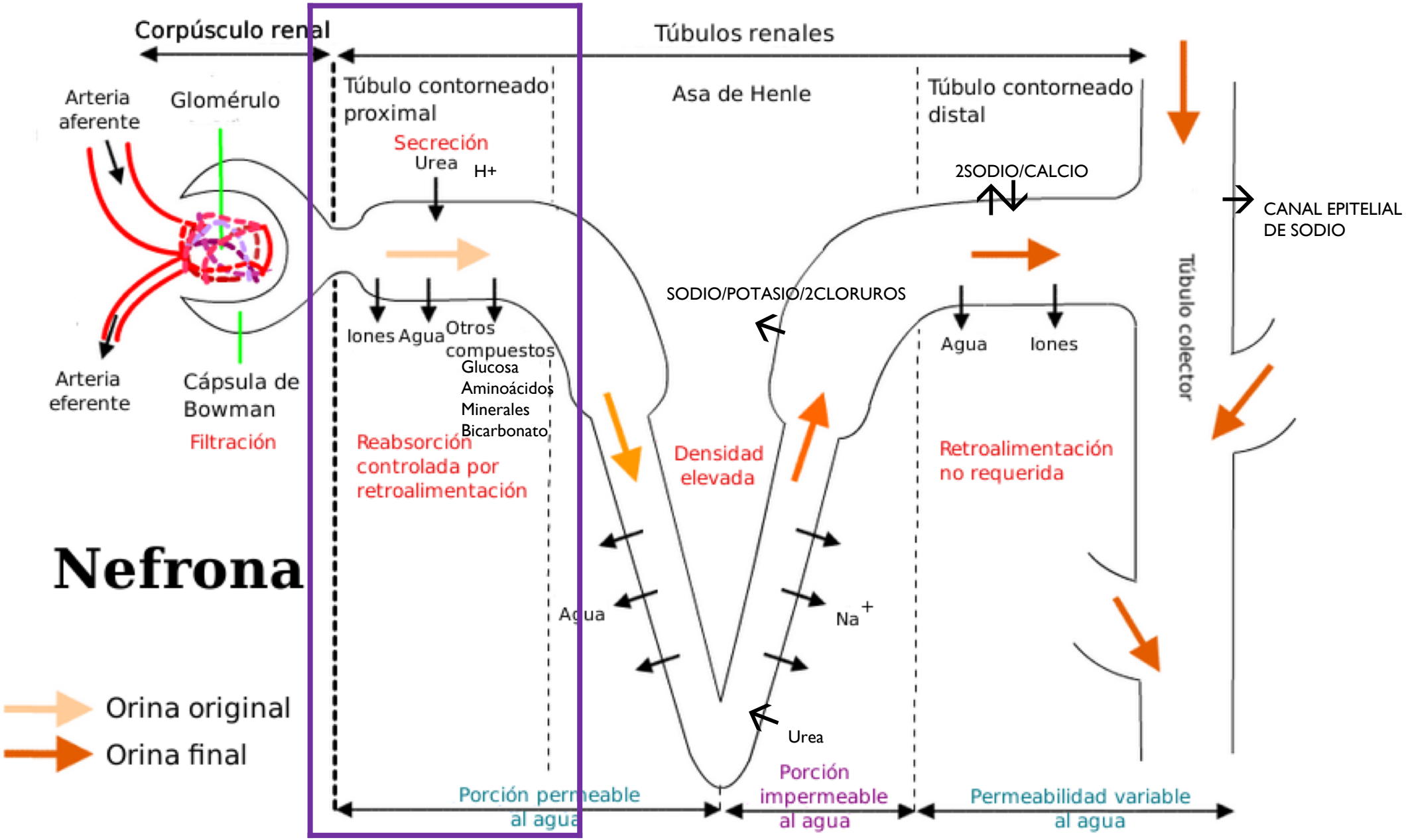
DEFECTO	CAUSA(S)
Reducción GFR[a]	Obliteración de microvasculatura y obstrucción de túbulos
Síndrome de Fanconi	Daño a la reabsorción tubular proximal de solutos, principalmente glucosa, aminoácidos y fosfato; también puede presentar hipouricemia, acidosis tubular proximal, proteinuria de bajo peso molecular
Acidosis hiperclorémica[a]	1. Reducción de la producción (CKD) o excreción (hipercalemia) de amoniaco 2. Incapacidad para acidificar el líquido del conducto colector (acidosis tubular renal distal) 3. Pérdida de bicarbonato proximal (RTA proximal)
Poliuria, isostenuria[a]	Daño a los túbulos medulares (rama ascendente gruesa y/o conducto colector) y vasculatura
Alcalosis hipocalémica	Daño o disfunción hereditaria de la rama ascendente gruesa o túbulo contorneado distal (síndromes de Bartter y Gitelman)
Pérdida de magnesio	Daño o disfunción hereditaria de la rama ascendente gruesa o túbulos contorneados distales
Hipercalemia[a]	Defectos secretores de potasio, incluida la resistencia a la aldosterona
Pérdida de sales	Daño tubular distal con deterioro de la reabsorción de sodio

[a] Común.
CKD: nefropatía crónica; RTA: acidosis tubular renal.

CAUSAS

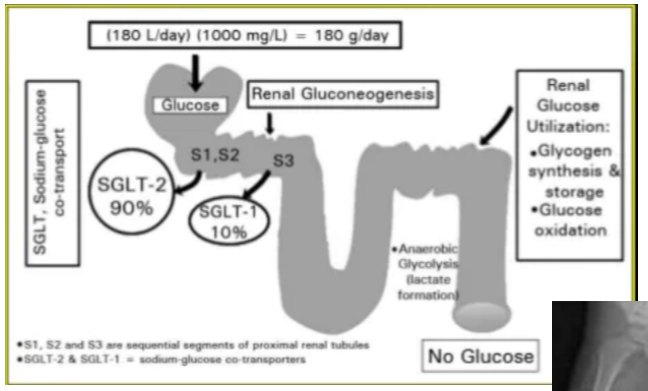
Toxinas	
Toxinas exógenas	Toxinas metabólicas
Nefropatía por analgésicos[a]	Nefropatía aguda por ácido úrico
Nefropatía por plomo	Nefropatía gotosa[a]
Nefropatía por herbolaria china	Nefropatía hipercalcémica
Nefropatía endémica de los Balcanes	Nefropatía hipocalémica
Nefrotoxinas diversas (p. ej., antibióticos, ciclosporina, medios de contraste para radiografía, metales pesados)[a,b]	Toxinas metabólicas diversas (p. ej., hiperoxaluria, cistinosis, enfermedad de Fabry)
Neoplasia	
Linfoma	
Leucemia	
Mieloma múltiple (nefropatía por cilindros, amiloidosis AL)	
Trastornos inmunitarios	
Nefritis intersticial aguda (alérgica)[a,b]	Rechazo de trasplante
Síndrome de Sjögren	Nefropatía asociada al VIH
Amiloidosis	
Trastornos vasculares	
Nefroesclerosis arteriolar[a]	Nefropatía drepanocítica
Enfermedad ateroembólica	Necrosis tubular aguda[a,b]

Nefropatías hereditarias	
Trastornos asociados con insuficiencia renal	Trastornos tubulares hereditarios
Enfermedad del riñón poliquístico autosómico dominante	Síndrome de Bartter (alcalosis hipocalémica hereditaria)
Enfermedad del riñón poliquístico autosómico recesivo	Síndrome de Gitelman (alcalosis hipocalémica hereditaria)
Enfermedad renal quística medular	Pseudohipoaldosteronismo tipo I (hipotensión/pérdida de sal e hipercalemia)
Nefritis hereditaria (síndrome de Alport)	Pseudohipoaldosteronismo tipo II (hipertensión hereditaria e hipercalemia)
	Síndrome de Liddle (hipertensión e hipocalemia)
	Hipomagnesemia hereditaria
	Diabetes insipida nefrógena hereditaria
	Ligada a X (disfunción del receptor AVP)
	Autosómica (disfunción de acuaporina-2)
Lesiones infecciosas	
Pielonefritis aguda[a,b]	
Pielonefritis crónica	
Trastornos diversos	
Obstrucción crónica del tracto urinario[a]	
Reflujo vesicoureteral[a]	
Nefritis por radiación	


Corpúsculo renal
Túbulos renales
Arteria aferente
Glomérulo
Túbulo contorneado proximal
Asa de Henle
Túbulo contorneado distal
Secreción
Urea
H+
2SODIO/CALCIO
CANAL EPITELIAL DE SODIO
SODIO/POTASIO/2CLORUROS
Iones
Agua
Otros compuestos
Glucosa
Aminoácidos
Minerales
Bicarbonato
Agua
Iones
Túbulo colector
Arteria eferente
Cápsula de Bowman
Filtración
Reabsorción controlada por retroalimentación
Densidad elevada
Retroalimentación no requerida
Nefrona
Agua
Na+
Urea
Orina original
Orina final
Porción permeable al agua
Porción impermeable al agua
Permeabilidad variable al agua

TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

- **Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi** → disfunción tubular proximal compleja
  - Completa o parcial
  - Múltiples etiologías
  - Glucosuria, Amino aciduria, Hiperfosfaturia y ATR proximal
  - En infancia: retraso crecimiento, raquitismo. Poliuria, deshidratación
  - Adultos: osteomalacia, alteraciones neuromusculares



- Glucosuria Renal hereditaria → mutaciones en transportador SGLT2
- Cistinuria → aminoaciduria hereditaria más frecuente → nefrolitiasis + cristales de cistina
- Hipouricemia renal → aumento de la excreción urinaria de ácido úrico
- Raquitismo hipofosfatémico ligado a X → raquitismo hereditário más frecuente → fuga renal de fosfato

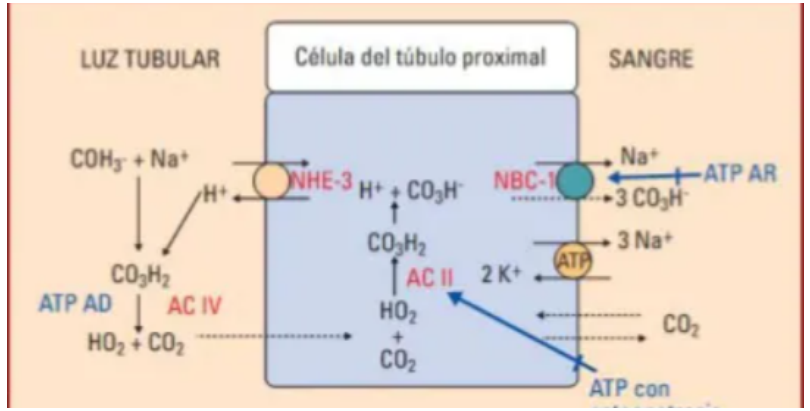
TÚBULO CONTORNEADO PROXIMAL

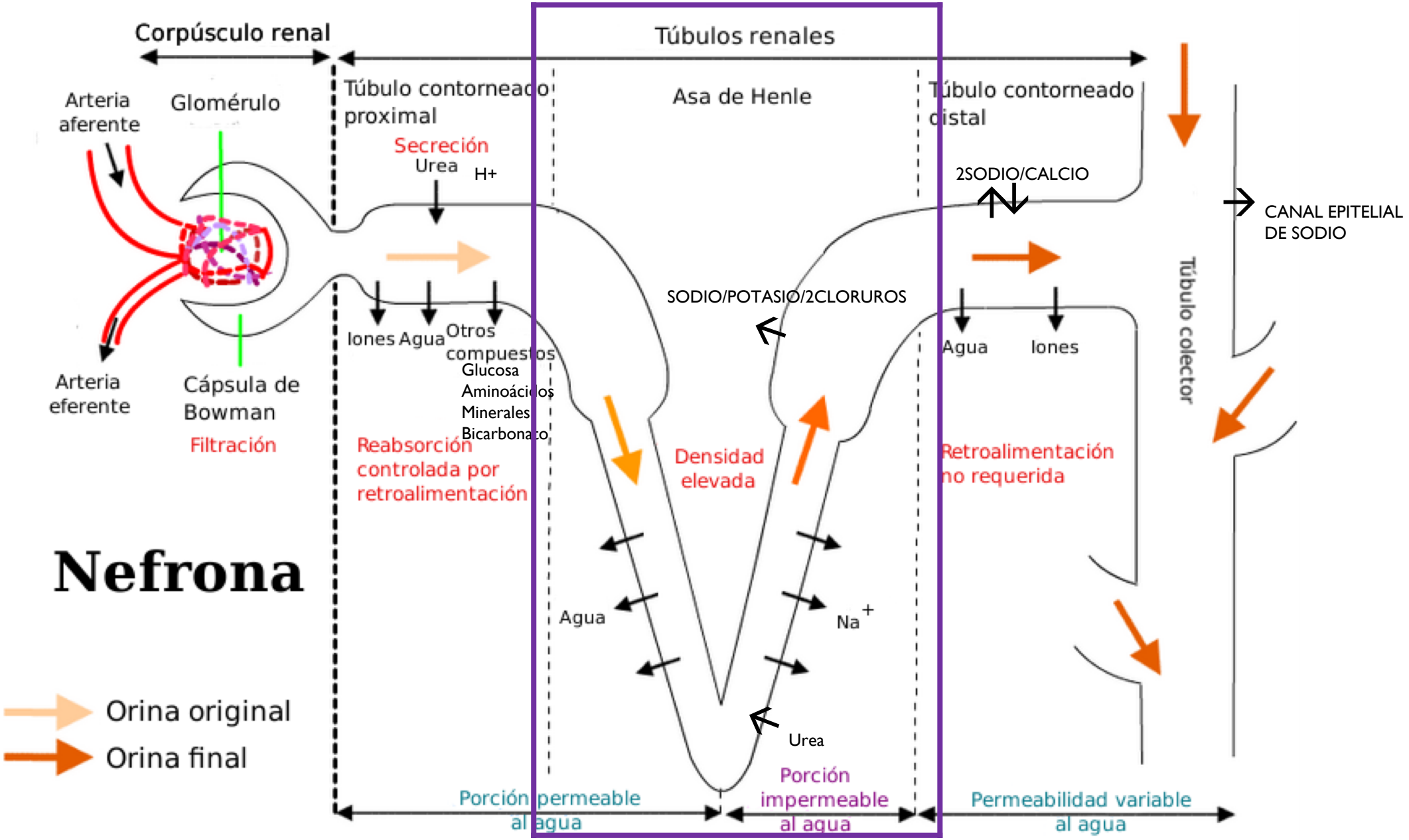
RTA PROXIMAL (TIPO II)

- Defecto en la reabsorción de bicarbonato → **ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA**
- Acidosis metabólica GAP normal, EF bicarbonato >15%, anión GAP urinario normal, acidificación distal indemne.

- **Síndrome de Fanconi**
- Mieloma, Hiperparatiroidismo, Nefritis intersticial crónica, Fármacos y drogas
- Hereditaria por daño cotransportador Na-Bicarbonato

- Tratamiento: bicarbonato +/ hidroclorotiazida



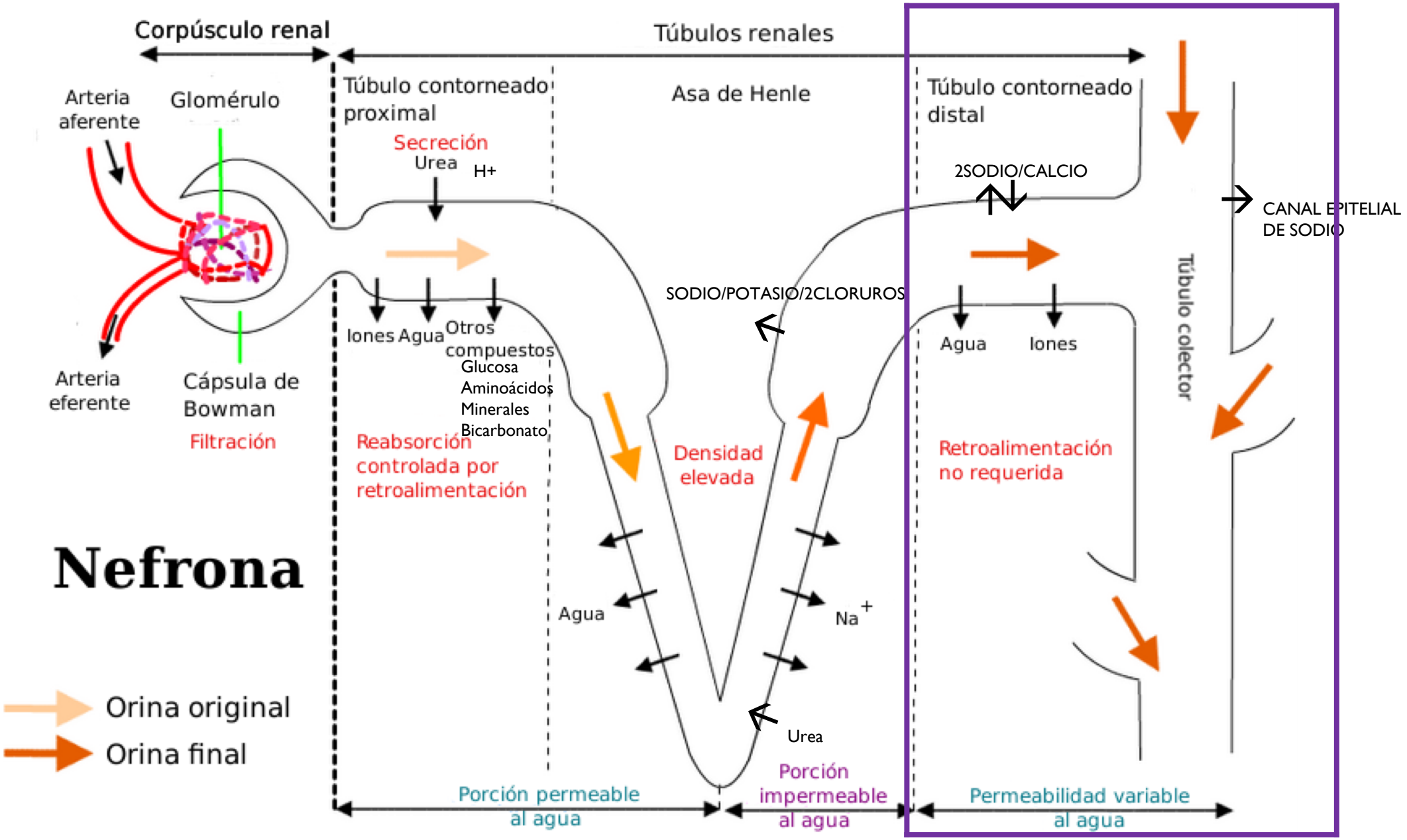

Corpúsculo renal
Túbulos renales
Arteria aferente
Glomérulo
Túbulo contorneado proximal
Asa de Henle
Túbulo contorneado distal
Secreción
Urea
H+
2SODIO/CALCIO
CANAL EPITELIAL DE SODIO
Túbulo colector
SODIO/POTASIO/2CLORUROS
Iones
Agua
Otros compuestos
Glucosa
Aminoácidos
Minerales
Bicarbonato
Agua
Iones
Arteria eferente
Cápsula de Bowman
Filtración
Reabsorción controlada por retroalimentación
Densidad elevada
Retroalimentación no requerida
Nefrona
Agua
Na+
Urea
Orina original
Orina final
Porción permeable al agua
Porción impermeable al agua
Permeabilidad variable al agua

ASA DE HENLE

- SINDROME DE BARTTER
  - Trastornos hereditarios con herencia autosómica recesiva. Prevalencia 1/1M
  - Tubulopatía pierde sal confinada a nivel del segmento grueso del asa ascendente de Henle

DEFECTO NKCC2 → Pérdida salina urinaria → Depleción de volumen + Hipercalciuria → Aumento SRAA → HIPOPOTASEMIA, Hipocloremia, Alcalosis metabólica, EF Na, K y Cl elevadas, Hipercalciuria

- HIPOMAGNESEMIA CON HIPERCALCIURIA Y NEFROCALCINOSIS
  - Trasporte paracelular de calcio y magnesio.
  - Poliuria y polidipsia, infección urinaria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis
  - Hipomagnesemia con hipermagnesuria, pérdida de capacidad de concentración urinaria. Ecografía renal.


Corpúsculo renal
Túbulos renales
Arteria aferente
Glomérulo
Túbulo contorneado proximal
Asa de Henle
Túbulo contorneado distal
Secreción
Urea
H+
2SODIO/CALCIO
CANAL EPITELIAL DE SODIO
Túbulo colector
SODIO/POTASIO/2CLORUROS
Iones
Agua
Otros compuestos
Glucosa
Aminoácidos
Minerales
Bicarbonato
Agua
Iones
Arteria eferente
Cápsula de Bowman
Filtración
Reabsorción controlada por retroalimentación
Densidad elevada
Retroalimentación no requerida
Nefrona
Agua
Na+
Urea
Orina original
Orina final
Porción permeable al agua
Porción impermeable al agua
Permeabilidad variable al agua

TÚBULOS DISTAL Y COLECTOR

- ENFERMEDAD DE GITELMAN
  - Mutaciones inactivantes del cotransportador NaCl sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal
  - Prevalencia 1/50.000
  - Clínica: avidez por sal, tendencia a hipotensión, intolerancia al ejercicio físico, poliuria, debilidad muscular, calambres, parestesias.
  - Puede existir prolongación del intervalo QT y arritmias.
  - Tratamiento: cloruro potásico y sales de magnesio + diuréticos ahorradores de potasio +/- Indometacina.
  - Evitar fármacos arritmogénicos.

DEFECTO COTRASPORTADOR NaCl sensible a tiazidas → Pérdida salina urinaria → Depleción de volumen / Disminución de expresión canal de Mg → Aumento SRAA → Hipopotasemia / Alcalosis metabólica / Hipomagnesemia / EF Na, K, Cl, Mg elevadas / HIPOCALCIURIA

TÚBULOS DISTAL Y COLECTOR

- ENFERMEDAD DE LIDDLE
  - Autosómica dominante
  - Tratamiento: triamtereno o amiloride

DEFECTO
Canal epitelial de sodio ENaC
→ Aumento de reabsorción de sodio y agua
→ Expansión de espacio extracelular
→ Disminución SRAA
→ HTA severa
Alcalosis metabólica
Hipopotasemia

- DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA
  - Defecto en reabsorción de agua en túbulo colector
  - Poliuria muy diluida → riesgo de deshidratación
  - Etiología:
    - Primaria: gen AVPR2
    - Adquirida: NTIC o fármacos (litio, colchicina, anfotericina B, vincristina)

TÚBULOS DISTAL Y COLECTOR

- PSEUDOHIPOALDOSTERONISMO TIPO I
  - Hereditaria AD más frecuente
  - Tratamiento: cloruro sódico y si es necesario resinas de intercambio iónico.

Resistencia a la acción de la aldosterona en túbulo colector → Aumento de SRAA → Hipovolemia, Hiponatremia, Hiperpotasemia y acidosis metabólica (ATR tipo IV)

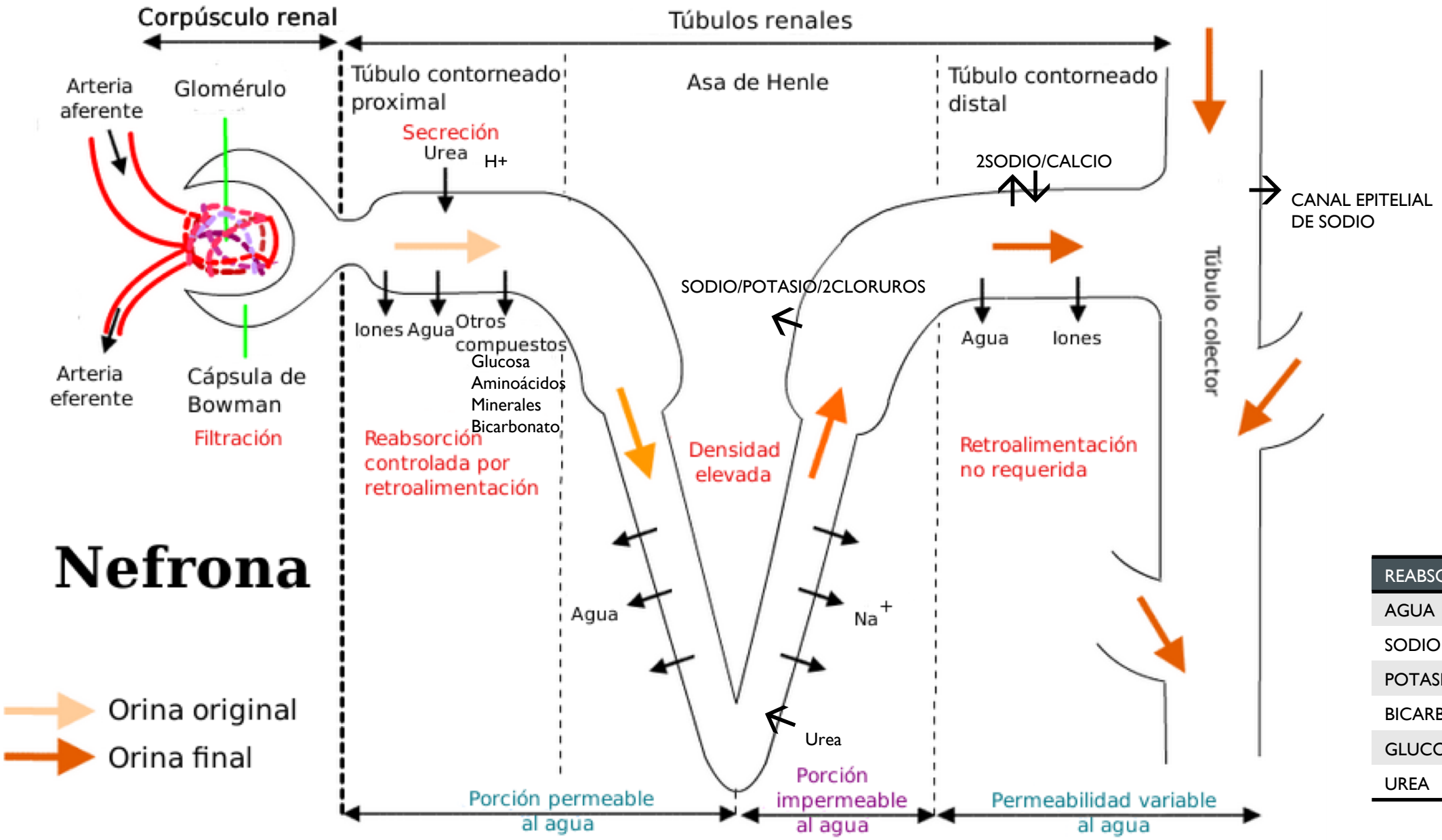
TÚBULOS DISTAL Y COLECTOR

RTA DISTAL HIPOCALCÉMICA (TIPO I)

- Incapacidad de acidificar la orina → defecto secreción H+
- Hipercalciuria (litiasis) y osteomalacia. Hipopotasemia.
- Adquirida por:
  - Enfermedades o infecciones sistémicas
  - Obstrucción crónica del TU
  - Tratamiento con Anfotericina B
- Hereditaria

RTA HIPERPOTASÉMICA (TIPO IV)

- Hipoaldosteronismo hiporreninémico o resistencia de las nefronas distales a la aldosterona
  - Más frecuente
  - Ancianos y/o DM
  - Hiperpotasemia, Acidosis metabólica leve GAP normal, pH urinario ácido y anión GAP urinario positivo.
  - Tratamiento: bicarbonato o citrato potásico oral. Resinas de intercambio iónico y diuréticos de asa. Fludocortisona.



REABSORCIÓN	%
AGUA	99
SODIO	99,5
POTASIO	70
BICARBONATO	80
GLUCOSA/AA	100
UREA	44

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

- Infiltrados inflamatorios, edema y tubulitis en el compartimento intersticial, con frecuencia acompañado de un deterioro agudo de la función renal
- ETIOLOGÍA:
  - **FARMACOS (70%).** → ANTIBIÓTICOS, AINEs, IBP, 5-ASA, Nivolumab
  - Infecciones sistémicas: Legionella, Estreptococo, Leptospira.
  - Enfermedad sistémica por IgG4. LES. Síndrome de Sjogren. Síndrome de uveítis y NTI.
- PATOGENIA:
  - Reacción de hipersensibilidad idiosincrásica
  - 7-10 días
- CLINICA:
  - **FIEBRE + RASH + EOSINOFILIA**
  - Disfunción tubular: acidosis, hipercalcemia
  - Sedimento: hematuria, piuria, eosinofilúria
  - Inicio de los síntomas en relación con sensibilización
- TRATAMIENTO:
  - **Retirada del fármaco**
  - Glucocorticoides

CUADRO 146-3 Causas de la nefritis intersticial aguda

- Fármacos (70%, antibióticos en un tercio)
  - Antibióticos
    - Meticilina, nafcilina, oxacilina
    - Rifampicina
    - Penicilinas, cefalosporinas
    - Ciprofloxacina
    - Sulfametoxazol y otras sulfonamidas
  - Inhibidores de la bomba de protones, por ejemplo, omeprazol
  - Antagonistas de H_2, por ejemplo, cimetidina
  - Alopurinol
  - 5-aminosalicilatos
  - NSAID, incluidos los inhibidores de COX-2
  - Inhibidores del punto de control inmunitario (p. ej., nivolumab)
- Infecciones (16%)
  - Leptospirosis, *Legionella*, estreptococo, tuberculosis
- Síndrome de uveítis y nefritis tubulointersticial (TINU) (5%)
- Idiopático (8%)
- Sarcoidosis (1%)
- Enfermedad sistémica relacionada con IgG4

2110121321

NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

- **POR ANALGÉSICOS → efectos acumulativos (cantidad y duración)**. Fenacetina + AAS.
  - Efecto tóxico de algunos metabolitos, que inducirían la producción de radicales libres de oxígeno, generando isquemia y toxicidad celular.
  - Mujeres de > 45 años con migrañas o artropatías.
  - Carcinoma de células transicionales.
  - Necrosis papilar, cálculos, piuria estéril e hiperazoemia.

- Hierbas medicinales chinas. Nefropatía endémica de los Balcanes. → Carcinoma de células transicionales.
- Litio → acompañada de DI nefrogénica.
- Plomo
- Quimio y radioterapia.

- Trastornos metabólicos: Hipercalcemia, Hipocalcemia, Hiperuricemia, Oxalosis.

- Enfermedades sistémicas: Síndrome de Sjogren, Sarcoidosis,

BIBLIOGRAFÍA

- HARRISON: Manual de medicina, 20° edición. Mc Graw Hill 2020.

- Luis Yanes MI, García García MP, García Nieto V. Tubulopatías. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) . Nefrología al día. Tubulopatías. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/253. Consultado 12 Oct 2021.

- Caravaca-Fontán F, González E, Fernández-Juárez G. Nefropatías Intersticiales. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-nefropatias-intersticiales-252. Nefrología al día. Nefropatías Intersticiales. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/252. Consultado 12 Oct 2021.

GRACIAS

INMUNOGLOBULINAS MONOCLONALES

- NEFROPATÍA POR CILINDROS
  - Mieloma
  - Obstrucción tubular por cadenas ligeras, inflamación intersticial
  - Hipercalcemia e hipovolemia
  - Insuficiencia renal aguda o crónica
  - Cadenas monoclonales en suero y/u orina
  - Tira reactiva negativa
- ENFERMEDAD POR DEPOSITO DE CADENAS LIGERAS o PESADAS
- ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE INMUNOGLOBULINA MONOCLONAL
- AMILOIDOSIS AL
  - Síndrome nefrótico + Disfunción tubular renal
  - Afectación cardíaca, endocrina,neuropática
- SINDROME DE FANCONI
- HIPERCALCEMIA
- SINDROME DE HIPERVISCOSIDAD

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA

- ETIOLOGÍA:
  - Autosomica dominante → PKD1 Y PKD2
  - Autosómica recesiva
- CLÍNICA
  - Enfermedad renal crónica, dolor en flanco, hematuria, HTA, ITU
  - Quistes hepáticos y aneurismas intracraneales
  - Diverticulosis y prolapso de válvula mitral
- DIAGNÓSTICO → Ecografía
  - 15-29 años: 2 quistes
  - 30-59 años: 2 quistes en cada riñón
  - >60 años: 4 quistes en cada riñón
- TRATAMIENTO:
  - Control de TA: (IECA/ARAII) < 130/80
  - Infecciones urinarias y quísticas: Quinolonas