

Metodología diagnóstica y manejo terapéutico en tubulopatías primarias

S. Málaga, F. Santos, G. Orejas y A. Cobo

Sección de Nefrología Pediátrica. Departamento de Pediatría. Hospital Central de Asturias.
Departamento de Medicina. Universidad de Oviedo. Asturias.

Las enfermedades tubulares renales son poco frecuentes, incluso en la edad pediátrica. El que no hayan sido habituales los estudios multicéntricos justifica que los conocimientos acerca de ellas se hayan adquirido más tardíamente que las glomerulopatías y gracias al esfuerzo individualizado de algunos grupos de trabajo que han facilitado la comprensión e identificación de los diferentes trastornos tubulares^{1, 2}.

En este trabajo, al que pretendemos dar un enfoque eminentemente práctico, hemos seleccionado las tubulopatías más representativas de la edad pediátrica teniendo en cuenta su frecuencia y las posibilidades de actuación desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico no sólo durante la infancia, sino también en la edad adulta.

RAQUITISMO HIPOFOSFATEMICO FAMILIAR

Aunque se han descrito hasta cuatro variedades de raquitismos hipofosfatémicos hereditarios^{3, 4}, la más frecuente es la que se transmite con un patrón genético ligado al cromosoma X. Se debe a un defecto en la formación de osteoide debido a la carencia de fosfatos en el hueso, todo ello como consecuencia de una fuga renal de fosfatos y en presencia de hipofosforemia. Los varones homocigotos están más gravemente afectados, en tanto que las mujeres heterocigotas cursan con enfermedad de intensidad moderada⁴. Análisis de ligamiento han demostrado que el trastorno se localiza entre DXS41 y DXS43 del brazo corto del cromosoma X³.

Las manifestaciones clínicas durante la infancia son muy variables, por lo que mientras algunos pacientes presentan una talla normal y leve afectación de las estructuras óseas, otros debutan con graves deformaciones óseas o hipoprecimiento marcado.

Aunque el signo biológico más característico, la hipofosfatemia, suele estar presente a partir del primer trimestre de vida, las manifestaciones esqueléticas que permiten llegar el diagnóstico aparecen hacia el segundo y consisten básicamente en engrosamiento de las epífisis de los miembros superiores, rosario costal y frente olímpica⁴. La erupción dentaria tiene lugar a su debido tiempo, si bien, con frecuencia, se observa pérdida precoz de la primera dentición. El esmalte de la dentición definitiva suele ser normal, lo que no ocurre con la dentina³.

Con el transcurso del tiempo, las malformaciones se hacen más evidentes, pudiéndose desarrollar genu valgo y coxa vara, que pueden repercutir en la marcha y provocar retraso del crecimiento. La talla baja que se observa en el raquitismo hipofosfatémico familiar se produce a expensas de unas extremidades inferiores cortas y se establece desde los primeros años de vida, siempre antes de la pubertad. Factores genéticos como la altura del tronco pueden conducir a que estos pacientes alcancen una talla definitiva normal, como se ha observado en niños cuyos padres eran altos^{5, 6}. Los enfermos con una reabsorción tubular de fosfatos (RTP) muy baja suelen crecer menos, así como aquellos que iniciaron el tratamiento después de los 10 años de vida. Se ha confirmado que el hallazgo de una talla muy patológica al diagnóstico es un indicador de mal pronóstico^{7, 8}.

Desde el punto de vista analítico, tanto la hipofosfatemia como la elevación de la fosfatasa alcalina aparecen precozmente, manteniéndose alteradas durante toda la infancia, mientras que se mantienen normales los niveles plasmáticos de calcio, parathormona (PTH) y 25 (OH)₂D₃. Los niveles circulantes de 1,25 (OH)₂D₃ pueden entrar dentro del rango de la normalidad para individuos sanos, pero son relativamente bajos para la hipofosforemia de los pacientes^{3, 4}.

Aunque se trata de una enfermedad de la infancia, a lo largo de su evolución tienen lugar *manifestaciones clínicas que se expresan en la edad adulta*. Los criterios diagnósticos en esta etapa de la vida son RTP 2 DS por debajo de lo normal, asociada a

Correspondencia: Dr. Serafín Málaga.
Hospital Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo. Asturias

hipofosfatemia persistente y signos clínicos y radiológicos de raquitismo^{7, 8}. Es importante tener presente que hasta un 50% de los pacientes que han recibido vitamina D y fosfatos durante la infancia van a desarrollar alteraciones ecográficas, situaciones que no se observan en los enfermos que no han recibido tratamiento⁷⁻⁹.

Un gran número de pacientes adultos presentan algún tipo de limitación de la movilidad articular y frecuentes episodios de dolor. Con el fin de no ensombrecer su calidad de vida, el control ortopédico es obligado. Otro tanto ocurre con las revisiones odontológicas, ya que si bien no suelen presentar caries visibles, son habituales las alteraciones de la pulpa dentaria y zonas apicales⁸.

El tratamiento más aceptado consiste en la administración conjunta de calcitriol y fosfatos por vía oral con el fin de proporcionar el fósforo que se pierde por la orina y suplir el déficit que estos pacientes presentan, al menos de forma relativa, en la síntesis de 1,25 dihidroxivitamina D₃, evitando la aparición del hiperparatiroidismo secundario¹⁰⁻¹¹.

La 1,25 dihidroxivitamina D₃ se administra a la dosis de 20-50 ng/kg/día, en una o dos tomas, en niños menores de 3 años; 5-30 ng/kg/día, en una sola dosis, si se trata de niños mayores de 3 años. Los fosfatos se emplean a la dosis de 70-100 mg/kg/día, también por vía oral y en al menos 5 tomas¹⁰. El tratamiento con fosfatos puede resultar insuficiente para normalizar la concentración plasmática de fósforo, dada su importante fuga renal, por lo que se suelen precisar dosis muy elevadas. Con el fin de obviar la diarrea secundaria a la ingesta oral de fosfatos, se recomienda comenzar con dosis de 40 mg/kg/día con vistas a un incremento gradual.

Esta pauta terapéutica, que debe iniciarse tan pronto como sea posible, mejora claramente el raquitismo y la osteomalacia de los enfermos. Aunque su efecto sobre el crecimiento sigue siendo controvertido^{5, 12-14}, la idea más aceptada es que proporciona una mejoría de la velocidad de crecimiento y, posiblemente, de la talla final¹⁵.

Los efectos secundarios más relevantes al aplicar este tratamiento son hipercalcemia, hipercalciuria, hiperparatiroidismo y nefrocalcinosis, lo que puede implicar un daño permanente al riñón^{16, 17}. Por el contrario, la infradosificación de la vitamina D₃ supone la persistencia del raquitismo, de la osteomalacia y de las alteraciones dentales. Resulta obligada, por tanto, una monitorización terapéutica bi o trimestral, que incluya el estudio de las concentraciones plasmáticas de calcio, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina y PTH, y el estudio de las concentraciones urinarias de calcio, fósforo y creatinina. Con periodicidad anual deben realizarse estudios de

imagen: ecografía renal y radiografías anteroposterior de las manos, muñecas, rodillas y tobillos¹⁵. Lógicamente, al inicio del tratamiento o en niños en situación de hipercalcemia, la frecuencia de las monitorizaciones debe ser mayor.

En los casos en que la normalización del fósforo sérico sólo se logra transitoriamente y no es posible aumentar la dosis de calcitriol sin provocar hipercalcemia, el tratamiento debería ser complementado añadiendo hidroclorotiazida oral a dosis entre 1,5-2,25 mg/kg/día, en dos tomas, asociada a amiloride a razón de 0,3-0,45 mg/kg/día en dos administraciones asimismo por vía oral, y todo ello junto a la restricción moderada de la sal dietética¹⁸. Con estas medidas se consigue evitar la hipersecreción de PTH y mejorar el umbral de reabsorción del fósforo, normalizando la concentración de fósforo sérico.

El papel del tratamiento con hormona de crecimiento (GH) exógena en el raquitismo hipofosfatémico familiar no ha sido establecido aún definitivamente. Si bien no parece existir un déficit de secreción de GH en esta entidad^{19, 20}, los primeros trabajos publicados parecen demostrar un efecto beneficioso sobre la velocidad de crecimiento y una mejora de la reabsorción tubular del fósforo y, por tanto, de la fosforemia^{21, 22}.

ACIDOSIS TUBULARES RENALES (ATR)

Se producen como consecuencia de la alteración de los mecanismos tubulares de regulación del estado ácido básico. En todos los casos se constata acidosis metabólica con función renal conservada, excepto algunos pacientes con acidosis tubular renal distal tipo I de larga evolución^{23, 24}.

Desde el punto de vista clínico y fisiopatológico, la ATR se clasifica en²⁵:

1. Defecto primario de la reabsorción de bicarbonato filtrado: *ATR proximal*, *ATRP* o *tipo II*. En condiciones normales, prácticamente todo el bicarbonato que se filtra se reabsorbe en el túbulo proximal. El nivel plasmático se mantiene a una concentración constante, ligeramente inferior al umbral, por lo que sólo cuando se sobrepasa dicho umbral comienza a perderse bicarbonato por la orina. El umbral de bicarbonato se halla en 20 mM/L en el neonato, 22 mM/L en el lactante y entre 24-26 mM/L en el niño, pudiendo alcanzar hasta los 26 mM/L en el adulto. La fuga de bicarbonato por la orina hasta que la bicarbonatemia disminuye por debajo del umbral caracteriza la ATRP, si bien la orina puede mantener un pH ácido al permanecer inalterados los mecanismos distales de acidificación. Como consecuencia de ello el paciente presenta una acidosis

metabólica hiperclorémica. Dentro de las ATRP primarias o idiopáticas hay una forma esporádica que se observa en lactantes y que se caracteriza por su tendencia a remitir espontáneamente tras pocos años de evolución. La forma hereditaria se transmite con carácter autosómico dominante o recesivo²⁶.

2. Defecto primario de la excreción distal neta de ión hidrógeno:

2.1. Incapacidad permanente de acidificación máxima de la orina: ATR distal (ATRD), clásica, tipo I. Se produce por un fallo en la generación de amonio y acidez titulable, mecanismos que consiguen acidificar la orina gracias al intercambio sodio-hidrógeno que tiene lugar en el túbulo distal. El pH urinario está inapropiadamente elevado, por encima de 5,5 en situación de acidosis metabólica sistémica. Puede producirse por causas congénitas y adquiridas. La forma idiopática o primaria puede presentarse en forma esporádica o transmitirse con carácter autosómico dominante²⁷. La asociación con sordera nerviosa se transmite con carácter autosómico recesivo.

2.2. Defecto combinado de reabsorción de bicarbonato y acidificación de la orina: *ATR mixta, tipo III*. Se trata de una variante de la ATRD clásica con una pérdida proximal de bicarbonato superior al 15%, que se observa en los primeros años de la vida. Con vistas al ajuste de la terapéutica alcalina es importante conocer que la tubulopatía proximal asociada desaparece después de los 5 años de vida.

2.3. Defecto de acidificación relacionado con hipercaliemia e hipoamoniuria: *ATR hipercaliémica, tipo IV*.

2.4. Defecto combinado con ATR distal y ATR hipercaliémica: ATR distal hipercaliémica.

El retraso en el crecimiento suele ser la única *manifestación clínica* de la ATR proximal, salvo en las formas hereditarias transmitidas con carácter autosómico recesivo, en las que se observa además retraso mental y anomalías oculares²⁶.

La ATRD tipo I se manifiesta clínicamente antes de los tres primeros años de vida, aunque puede hacerlo en las primeras semanas o meses. Los niños presentan episodios repetidos de vómitos, estreñimiento y escasa ganancia ponderal, todo ello en un contexto de crisis de poliuria y facilidad para la deshidratación^{25, 27}. En un intento de neutralizar el exceso de iones hidrógeno en el espacio extracelular, se produce una salida de calcio del hueso. Por otra parte, a causa de la disminución en la reabsorción tubular de calcio, se produce hipocitraturia e hiperfosfaturia. Estos trastornos metabólicos tienen como última consecuencia la facilidad para generar cálculos y nefrocalcinosis que, en su evolución, llegan a alterar progresivamente la función renal. Por otra parte, el mantenimiento de la situación de acidosis metabólica dificulta la formación

de 1,25 dihidroxivitamina D₃, con la consiguiente reducción de la absorción intestinal de calcio^{25, 27}.

La imposibilidad de intercambiar ión hidrógeno por sodio en el túbulo distal obliga a hacerlo por potasio, produciéndose hipercaliuria e hipocalemia, cuya traducción clínica es la presencia de debilidad muscular, que puede llegar hasta una situación de cuadriplejía fláccida²⁷.

El retraso del crecimiento es un rasgo característico de los niños con ATRD, al que contribuyen la acidosis *per se* y sus efectos sobre el metabolismo del calcio, del colágeno y el eje GH-factor de crecimiento «insulin-like» I (IGF-I)^{28, 29}. Por otra parte, la existencia de una correlación significativa entre la secreción diaria (24 horas) de GH y los niveles séricos de IGF-I con el pH plasmático y las concentraciones de bicarbonato en niños con ATR sugiere una acción directa de la acidosis sobre la secreción de GH³⁰. Estos hechos ya han sido puestos de manifiesto de forma empírica tras comprobar que el tratamiento alcalino mejora el crecimiento de los pacientes acidóticos³¹ y que un buen control metabólico conduce a un aumento de la velocidad de crecimiento y a una mejora de la talla final^{28, 29}.

En la [tabla I](#) se resumen las características clínicas y analíticas de las ATR más frecuentes.

Tabla I. Características clínico-analíticas de los diferentes tipos de acidosis tubular renal.

ATR Tipo I (distal)

Déficit de recuperación de bicarbonato.
Baja eliminación de ácido neto.
Bicarbonaturia < 5% del bicarbonato filtrado.
Hipopotasemia.
Anión gap urinario positivo.
Hipercaliuria + hipocitraturia ≥ nefrocalcinosis.
Diferentes mecanismos patogénicos.

ATR Tipo II (proximal)

Déficit de reabsorción de bicarbonato.
Bicarbonaturia > 15% del bicarbonato filtrado.
Capacidad para descender normalmente el pH urinario.
Hipopotasemia.
Anión gap urinario normal.
Rara, como entidad aislada.

ATR Tipo III (mixta)

ATR tipo I asociada a fuga proximal de bicarbonato.

ATR Tipo IV

Déficit de eliminación de potasio.
Hipoaldosteronismo o resistencia a la aldosterona.
Hipertensión.
Bicarbonaturia = 5-15% del bicarbonato filtrado.
Capacidad para descender normalmente el pH urinario.
Anión gap urinario positivo.
Cinco subtipos.

Sistemática diagnóstica

El diagnóstico definitivo de ATR obliga a la realización de las siguientes pruebas funcionales³²:

Sobrecarga de bicarbonato: Esta prueba permite valorar la reabsorción tubular de bicarbonato y, al mismo tiempo, la capacidad de la nefrona distal de secretar hidrogeniones en presencia de un gradiente químico favorable³³. Si se considera preciso realizar una curva de titulación renal de bicarbonato, hay que realizar una infusión intravenosa de bicarbonato partiendo de una situación de acidosis metabólica, espontánea o inducida, en la que el bicarbonato sérico se sitúe por debajo del umbral y, por tanto, la bicarbonaturia sea inexistente, hasta alcanzar una bicarbonatemia normal. Para el diagnóstico diferencial de las ATR, el dato de máximo valor en relación con la reabsorción tubular de bicarbonato es el cálculo de su excreción fraccional (EF) cuando su concentración sérica es normal y en ausencia de expansión del volumen extracelular. En casos en los que la fuga de bicarbonato no es intensa (ATRD) puede lograrse una bicarbonatemia normal con una sobrecarga oral de bicarbonato de 4 mEq/kg, sin necesidad de recurrir a la infusión intravenosa³².

Al administrar bicarbonato y alcanzar una importante bicarbonaturia, el pH de la orina se volverá alcalino, superior al de la sangre. En estas circunstancias, la célula distal se encuentra con un gradiente químico que favorece su secreción de hidrogeniones. Una vez en la luz tubular, los iones hi-

drógeno se combinan con aniones bicarbonato para formar ácido carbónico. En la cara luminal del epitelio tubular distal no hay anhidrasa carbónica, por lo que el ácido carbónico se desdobla muy lentamente en anhídrido carbónico (CO₂) y agua. Ya que en el tubo colector medular y sistema urinario inferior las condiciones no son favorables para que difunda el CO₂, la presión parcial de CO₂ (pCO₂) en orina alcalina reflejará la secreción distal de hidrogeniones³⁴.

La determinación de la EF de bicarbonato, con bicarbonatemia normal, permite diferenciar entre los diferentes tipos de ATR. En la ATRP, tipo II, la EF excede el 10-15%, en la ATRD tipo I se mantiene por debajo del 5% y en la ATR tipo III y IV oscila entre un 5 y un 15%³⁵.

Por otra parte, como se detalla en la tabla II, el comportamiento de la pCO₂ en orina alcalina contribuye a identificar el mecanismo patogénico del defecto de acidificación en los pacientes con ATRD³⁶. En individuos sanos, cuando el pH urinario es superior al sanguíneo, la diferencia pCO₂ urinaria menos pCO₂ sanguínea es superior a 25-30 mmHg y la pCO₂ es mayor de 70 mmHg. En defectos de acidificación primarios, la diferencia pCO₂ orina-sangre permanece siempre próxima a cero o incluso francamente negativa. La utilidad de la diferencia pCO₂ orina-sangre como índice de acidificación distal ha sido recientemente validada en neonatos³⁷, y, asimismo se ha sugerido que constituye un estudio más sensible que la disminución del pH

Tabla II. Respuesta a diversas pruebas diagnósticas en la acidosis tubular renal distal (ATRD) según los mecanismos fisiopatológicos potencialmente implicados en su producción.

Mecanismo hipotético	Orina alcalina pCO ₂ O-S	Admón. fosfatos pCO ₂ O-S	Admón. furosemina pH urinario	Entidad clínica
I. Menor secreción H ⁺				
A. Fallo bomba protones	Baja	Baja	>5,5	ATRD primaria Sordera nerviosa
B. Incapacidad para vencer gradiente eléctrico adverso				
B1. Bloqueo total de la reabsorción distal de Na ⁺	Baja	Baja	>5,5	Hidronefrosis Amiloride
B2. Alteración reversible de la reabsorción de Na ⁺	Baja	Normal	<5,5	Litium Drepanocitosis
B3. Falta de Na ⁺ luminal para intercambiar con H ⁺	Normal	Normal	<5,5	Depleción volumen extracelular
II. Retrodifusión H ⁺ secretados	Normal	Normal	<5,5	Anfotericina B

Admón.: Administración. O-S: Orina menos sangre. Modificado de referencia 36, con permiso.

urinario en niños con formas incompletas o parciales de ATRD³⁸.

Sobrecarga de ácido: Determina la capacidad renal de eliminar hidrogeniones tanto en forma libre (lo que se reflejará por un descenso del pH urinario) como asociados a sustancias tampón, lo que se medirá como excreción de ácido neto equivalente a la suma de amonio más acidez titulable menos bicarbonato, cuando éste existe. Así, en condiciones de acidosis metabólica moderada ($\text{pH} \leq 7,33$; bicarbonatemia $\leq 16 \text{ mEq/l}$), el pH urinario desciende normalmente a menos de 5,5, mientras que la eliminación de ácido neto alcanzará valores superiores a $70 \mu\text{Eq/min}/1,73 \text{ m}^2$.

Tanto el pH urinario mínimo como la eliminación de ácido neto pueden estimarse en situación de acidosis metabólica espontánea. Si no es así, la acidosis puede inducirse por administración oral de cloruro amónico en una dosis única de 75 mEq/m^2 en el plazo de una hora. Es preferible utilizar la presentación en cápsulas para evitar su efecto nauseoso y la aparición de vómitos³⁹. Si la administración de cloruro amónico se prolonga durante 3-5 días, a dosis $0,1 \text{ g/kg}$ de peso, el estímulo de la secreción tubular de hidrogeniones es más potente³⁶.

La valoración del pH urinario y la eliminación de ácido neto está plenamente indicada en el estudio de la ATR. Los pacientes con ATRD, tipo I, se muestran incapaces de bajar su pH urinario a valores inferiores a 5,5 (fig. 1)²⁸, mientras que esta capacidad está conservada en enfermos con ATRP y ATR tipo IV.

Sobrecarga de fosfato: Explora la secreción distal de hidrogeniones en condiciones de gran disponibilidad de tampón fosfato intraluminal, capaz de captar los hidrogeniones secretados y evitar su retrodifusión. La elevada concentración luminal de fosfato, superior a 20 mM/l , se obtiene administrando durante 3 días y por vía oral 50 mg/kg/día de fósforo elemento, en forma de fosfato monosódico y disódico. Una alta concentración de fosfato intraluminal estimula la secreción de hidrogeniones. Alternativamente, puede emplearse una infusión intravenosa de fosfato sódico neutro, a una dosis de $0,6 \text{ mM/kg}$, diluido en 180 ml de suero salino normal a un ritmo de 1 ml/min durante 3 horas⁴⁰. Cuando el pH urinario es próximo a 6,8, que es el pK del sistema tampón fosfato, el fosfato disódico se combina con el ión hidrógeno en el interior de la luz tubular para formar ácido fosfato, que es muy poco difusible. En los segmentos más distales de la nefrona, el fosfato ácido reacciona con el anión bicarbonato, dando lugar a ácido carbónico, que a su vez se desdoblará posteriormente en CO_2 y agua. Así, en estas condiciones, la medida de la pCO_2 urinaria reflejará la secreción distal de hidrogeniones⁴¹.

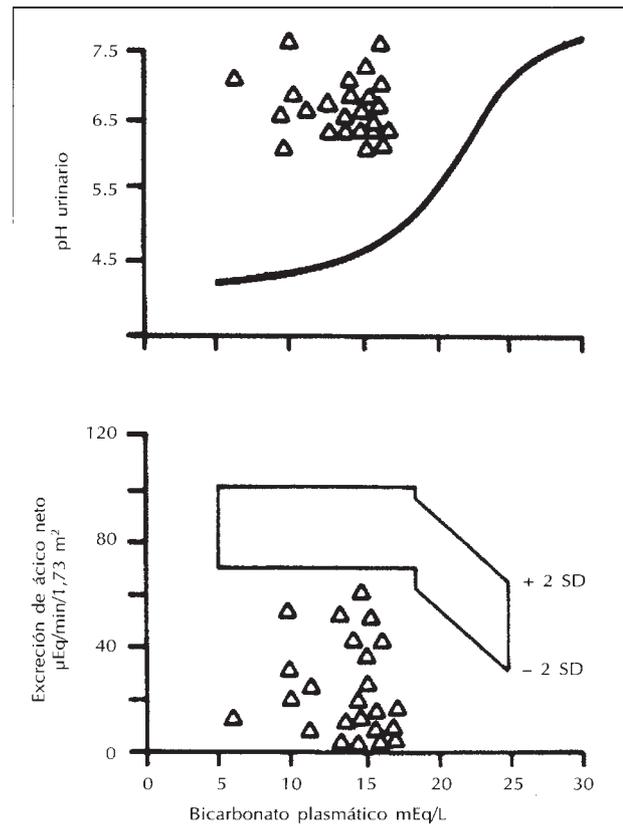


Fig. 1.—Respuesta a la acidosis metabólica del pH urinario y la excreción de ácido neto en niños con acidosis tubular distal, tipo I (triángulos), en comparación con los valores encontrados en población normal. Con permiso de referencia 28.

Esta prueba diagnóstica se ha mostrado útil en el estudio del mecanismo patogénico de la ATRD^{36, 40}. Cuando un paciente con esta enfermedad, tras la administración de fosfatos, consigue ascender la pCO_2 urinaria de forma que la diferencia pCO_2 orina-sangre alcance valores normales de $20\text{-}30 \text{ mmHg}$, es plausible que el mecanismo responsable del defecto de acidificación sea una retrodifusión de los hidrogeniones secretados, por ejemplo, por nefrotoxicidad por anfotericina B. En cualquier caso puede afirmarse que no se trata de una alteración primaria de la bomba secretora de hidrogeniones (tabla II).

Administración de furosemida: La administración de 1 mg/kg de furosemida por vía oral aumenta la llegada de cloruro y sodio a la nefrona distal. Permite así valorar la acidificación distal y la respuesta calurética en condiciones que facilitan el intercambio iónico tubular sodio-potasio/hidrógeno⁴²⁻⁴⁴. El efecto máximo se obtiene unas tres horas después de administrar el fármaco.

El test se utiliza clínicamente para estudiar el mecanismo responsable del defecto de acidificación o de

la hiperpotasemia en pacientes con ATR tipos I y IV, respectivamente (tabla II). En individuos normales, la administración de furosemida ocasiona un descenso del pH urinario por debajo de 5,5 y un significativo aumento de la eliminación urinaria de potasio⁴²⁻⁴⁴.

Manejo terapéutico

El tratamiento de la ATRD debe ir enfocado hacia la corrección de la acidosis metabólica, la hipocaliemia, la hipercaliuria, la hipernatriuria, la hipercaliuria y la hipocitraturia, con el fin de mejorar la anorexia, normalizar el crecimiento y frenar o evitar la nefrocalcinosis. Todo ello se consigue proporcionando al enfermo una cantidad adecuada de alcalinos. En pacientes adultos, la administración de una pequeña cantidad de álcali, entre 0,8 a 2,0 mEq/kg/día, es suficiente para tamponar la producción endógena de ácido²⁴. En lactantes y niños es necesario compensar la bicarbonaturia de origen proximal que, con frecuencia, de forma transitoria, acompaña al proceso. Por ello es frecuente se precisen cantidades de base de hasta 15 mEq/kg/día²⁸. La cantidad total de álcali a administrar puede calcularse sumando a la eliminación urinaria diaria de bicarbonato 2 mEq/kg/día de base, que equivale a la producción diaria endógena de ácido durante la infancia²⁵. Por lo tanto, es necesario individualizar la dosis requerida para mantener una bicarbonatemia de entre 22-24 mEq/l, ya que dosis menores y dosis excesivas favorecerán la expansión del volumen extracelular y, secundariamente, la pérdida urinaria adicional de bicarbonato³⁶. En los casos en que se constata un déficit de magnesio, que podría ser un factor añadido contribuyente en la etiopatogenia de la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis de la ATRD, habrá que proporcionar magnesio en forma de citrato magnésico, ajustando la dosis para cada paciente⁴⁵.

Ya que la ATRD obedece a un trastorno permanente y existe riesgo de desarrollar nefrocalcinosis, nefrolitiasis y, secundariamente, fracaso renal crónico, los pacientes necesitarán mantener la terapéutica durante toda su vida²⁹.

Los preparados disponibles para la reposición de álcalis se mencionan en la tabla III³⁶. Los niños generalmente toleran mejor los álcalis en forma de citrato (solución de Shohl) que como bicarbonato sódico. Habitualmente no se precisan suplementos de potasio, puesto que la corrección de la acidosis mediante la administración de bicarbonato implica la reducción de la eliminación renal de potasio⁴⁶. Si aún así hubiera necesidad de administrar potasio, éste se puede proporcionar en forma de bicarbonato potásico.

Tabla III. Preparados comerciales para suplementación con alcalinos.

Preparado	Formulación	Dosis equivalente
Bicitra*	Sol. 5 ml: 500 mg citrato sódico + 300 mg ácido cítrico	1 ml = 1 mEq base
Carbonato cálcico	Comprimidos: 1.260 mg (Mastical®). Sobres: 2.500 mg (Caosina®)	1 g = 22,3 mEq base
Polycitra*	Sol. 5 ml: 550 mg citrato potásico + 500 mg citrato sódico + 334 mg ácido cítrico	1 ml = 2 mEq base
Polycitra-K*	Sol. 5 ml: 1.100 mg citrato potásico + 334 mg ácido cítrico	1 ml = 2 mEq base
Bicarbonato sódico	Polvo, sobres: 2 g, 3 g, comprimidos 500 mg.	1 g = 12,5 mEq base
Solución de Shohl*	Sol. 1.000 ml = 140 g ácido cítrico + 90 g citrato sódico cristalino hidratado	1 ml = 1 mEq base

* Preparados no disponibles en España.

El objetivo del tratamiento en la ATRP será normalizar la bicarbonatemia y, consecuentemente, el pH sanguíneo. La cantidad de álcalis (bicarbonato o citrato) necesaria para el tratamiento de la ATRP suele ser importante y debe ser calculada a cada paciente en función de su bicarbonaturia. En algunos casos, 3-5 mEq/kg/día pueden ser suficientes para corregir la acidosis y normalizar el crecimiento ponderoestatural³⁹. La posibilidad de una mejoría espontánea de la reabsorción tubular proximal de bicarbonato ha de tenerse presente a la hora de reducir dosis e incluso interrumpir el tratamiento. Lo habitual, sin embargo, es que la mayoría de los pacientes requieran grandes cantidades de álcalis, entre 5-15 mEq/kg/día³⁶. En la ATRP, la hipocaliemia se agrava con la terapéutica con bicarbonato, ya que ésta conlleva el aumento de la bicarbonaturia en forma de bicarbonato sódico o potásico. Por ello suele ser necesario proporcionar bicarbonato o citrato en forma de combinación de sales sódicas o potásicas, dependiendo de la excreción urinaria (tabla III)⁴⁷.

El tratamiento de la ATR hipercaliémica depende de los distintos subtipos de relación con los mecanismos patogénicos involucrados. Se trata de procesos poco frecuentes en edad pediátrica y en general requieren un tratamiento individualizado. En todos los casos hay que procurar reducir la concentración de potasio sérico. Esto se puede conseguir limitando la ingesta de potasio de la dieta, con

el empleo de diuréticos eliminadores de potasio tipo furosemida y, si fuera necesario, utilizando resinas de intercambio iónico⁴⁸. Si aún así persiste la acidosis metabólica hay que indicar la terapéutica con bicarbonato, calculándose la dosis de igual forma que e la ATRD, es decir, según la producción endógena de ácido y la pérdida renal de bicarbonato.

SÍNDROME DE BARTTER

Se trata de un síndrome caracterizado por alcalosis metabólica, hipocaliemia, hipocloremia, normo o hipercalciuria, hiperreninemia con tensión arterial normal por falta de respuesta a la angiotensina e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. La mayor parte de las ocasiones se presenta con carácter esporádico, sin preferencia por sexos. Constituye siempre un trastorno grave⁴⁹.

Las manifestaciones clínicas de la forma temprana, considerada como el verdadero síndrome de Bartter, se inician durante la lactancia, entre 6-12 meses de vida, con cuadros de anorexia, poliuria, polidipsia y estancamiento de la curva de peso, así como ocasionales procesos de vómitos y deshidratación^{49, 50}. El retraso en el crecimiento está presente en todos los niños que debutan clínicamente antes de los 5 años como consecuencia de la malnutrición y alteraciones del metabolismo mineral y de la vitamina D. Pese a este hipocrecimiento severo durante la primera infancia, habitualmente ocurre un estirón puberal retrasado que, unido a la precocidad en la instauración del tratamiento, permite alcanzar una talla final dentro de límites normales⁵¹⁻⁵³.

Dejando aparte la rara asociación con disfunción tubular proximal, se conocen dos variantes clínicas muy bien definidas. La primera de ellas, de comienzo neonatal⁵⁴, se caracteriza desde el punto de vista clínico por la existencia de polihidramnios, parto prematuro y sintomatología postnatal amenazante con poliuria marcada, capaz de provocar deshidratación. Presentan asimismo en los primeros momentos de la enfermedad pérdida renal transitoria de cloruro sódico, que posteriormente es de potasio, marcado retraso del crecimiento e hipercalciuria con nefrocalcinosis de inicio precoz, todo ello asociado a las anomalías habitualmente halladas en el síndrome de Bartter de comienzo tardío.

A la variedad adulta o del niño por encima de los seis años de vida se le considera actualmente como síndrome de Gitelman⁵⁵, que se caracteriza por alcalosis metabólica hipocaliémica con hipocalciuria y deficiencia de magnesio. Aunque suele llevar una evolución mucho más leve que el síndrome de Bartter, hasta en un 75% de los casos presentan con-

vulsiones febriles o episodios de tetania debidos a hiperventilación espontánea. La tabla IV recoge los hallazgos clínicos y analíticos que permiten diferenciar ambas entidades.

Tabla IV. Características diferenciales entre síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman.

	Síndrome de Bartter	Síndrome de Gitelman
Edad de presentación	Lactantes	Niños mayores/ adultos
Polihidramnios	Presente	Ausente
Prematuridad	Presente	Ausente
Curso clínico	Grave	Benigno
Volumen extracelular	Contraído	Normal/Ligera contracción
Hipomagnesemia	Un tercio de los casos	Siempre presente
Calciuria	Elevada o normal	Disminuida
Localización del defecto	Asa ascendente gruesa de Henle	Túbulo contorneado distal

Sistemática diagnóstica

La sobrecarga hiposalina se utiliza para el diagnóstico diferencial de las tubulopatías hipopotasémicas. La finalidad de la prueba es valorar el manejo de cloro, sodio y potasio por diferentes segmentos tubulares en presencia de una expansión del volumen del fluido extracelular capaz de inhibir la liberación endógena de aldosterona y hormona antidiurética⁵⁶. La expansión del volumen extracelular se alcanza mediante la administración de una sobrecarga brusca de fluido hipoosmolar consistente en la administración oral de agua a razón de 20 ml/kg de peso, seguida por una infusión intravenosa constante de 2.000 ml/1,73 m² de superficie corporal de suero salino al 0,45% durante un período de dos horas⁵⁷. Con esta sobrecarga se debe obtener una máxima diuresis acuosa con una osmolalidad urinaria igual o inferior a 70 mOsm/kg.

La reabsorción de cloro, sodio y potasio se estima indirectamente por el cálculo de los siguientes aclaramientos fraccionales (C) expresados en ml/dl de filtrado glomerular:

CH_2O = reabsorción de cloruro sódico en la nefrona distal.

$CH_2O + CNa$ = sodio que llega a la nefrona distal.

$\text{CH}_2\text{O} + \text{CCl} =$ cloruro que llega a la nefrona distal.

$\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O} + \text{CNa} =$ porcentaje de sodio reabsorbido en la nefrona distal.

$\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O} + \text{CCl} =$ porcentaje de cloruro reabsorbido en la nefrona distal.

Estas igualdades se basan en las siguientes premisas:

a) El agua libre se forma como consecuencia de la reabsorción distal de cloruro sódico.

b) La sobrecarga hipoosmótica es capaz de suprimir completamente la liberación de hormona anti-diurética.

c) En ausencia de hormona anti-diurética no existe reabsorción neta de agua en la nefrona distal.

d) Todo el sodio y cloruro que abandona la nefrona proximal o se reabsorbe para formar agua libre o se elimina por la orina.

En el síndrome de Bartter se produce una fuga patológica de cloro a expensas de una menor reabsorción distal demostrada por un bajo $\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O} + \text{CCl}$ ⁵⁸. Los valores normales obtenidos en lactantes y niños mayores de dos años se detallan en la [tabla V](#)⁵⁹.

Tabla V. Valores normales ($X \pm \text{DE}$) del test de sobrecarga hiposalina en el período de máximo aclaramiento de agua libre.

	Lactantes n = 22	Niños n = 17
Osmolalidad urinaria (mOsm/kg)	51,8 ± 12,8	54,1 ± 13,3
Volumen urinario (ml/dl FG)	22,8 ± 3,6	17,2 ± 2,7
Aclaramiento de agua libre (ml/dl FG)	18,5 ± 2,9	14,0 ± 2,6
Aclaramiento de sodio (ml/dl FG)	1,9 ± 0,8	1,4 ± 2,6
Aclaramiento de potasio (ml/dl FG)	19,9 ± 12,0	12,9 ± 5,2
Aclaramiento de cloro (ml/dl FG)	2,7 ± 1,1	2,1 ± 0,7
$\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O} + \text{CNa} \times 100$ (%)	90,8 ± 4,5	90,9 ± 3,3
$\text{CH}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{O} + \text{CCl} \times 100$ (%)	87,2 ± 5,3	86,7 ± 4,1
Aclaramiento de creatinina (ml/min/1,73 m ²) ...	88,5 ± 27,1	124,8 ± 25,2

Con permiso de referencia 59. FG: filtrado glomerular

El *tratamiento* del síndrome de Bartter requiere la administración de la cantidad de potasio capaz de normalizar su concentración sérica. En el caso de que exista hipomagnesemia, con objeto de evitar la sintomatología de debilidad y de cansancio y garantizar el crecimiento, se asociará magnesio⁶⁰. En la práctica se consigue con aportes de cloruro potásico (1-3 mEq/kg/día) y cloruro magnésico (dosis según requerimientos individuales) en 3-4 tomas al día. Estas cantidades deben ser ajustadas en función de las pérdidas renales. Si persiste la sintomatología puede ser beneficioso añadir un diurético ahorrador de potasio del tipo de la espironolactona (10-

15 mg/kg/día) o del triamterene (10 mg/kg/día). Este régimen se ha mostrado adecuado para la mayoría de los pacientes, si bien es preciso tener en cuenta que el efecto del diurético ahorrador de potasio suele ser transitorio⁵⁴. En adultos se ha ensayado el tratamiento con antagonistas de la enzima de conversión de la angiotensina o con somatostatina con resultados contradictorios⁶¹. Actualmente, la pauta terapéutica más recomendable es la suplementación de potasio junto con un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas del tipo de la indometacina (2-5 mg/kg/día), el ácido acetilsalicílico (100 mg/kg/día), el ibuprofen (30 mg/kg/día) o el ketoprofen (20 mg/kg/día)^{54, 60}. Los efectos de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas son espectaculares en cuanto a que mejoran el estado general, disminuyen la poliuria y la polidipsia y facilitan la normalización del crecimiento, si bien la concentración de potasio sérico no llega a sobrepasar los 3,5 mEq/l⁵⁴. Cuando bajo este régimen terapéutico reaparece la sintomatología, se optará por ajustar la dosificación del inhibidor de la síntesis de prostaglandinas o asociar espironolactona.

DIABETES INSIPIDA NEFROGENICA

Se trata de un trastorno tubular que se caracteriza por una falta de respuesta tubular a la hormona anti-diurética. Como consecuencia de ello, los niños presentan poliuria en presencia de concentraciones normales de hormona anti-diurética circulante. Trataremos exclusivamente de la variedad congénita y hereditaria.

La forma más habitual de la enfermedad se transmite con carácter recesivo ligado al cromosoma X. Los estudios de ligamiento genético han demostrado una mutación del codificador del receptor V2 de la hormona anti-diurética localizado en la región Xq 28⁶²⁻⁶⁴. Otra forma, mucho menos frecuente, es la que se transmite con carácter autosómico recesivo y que, al parecer, representa una mutación del gen que codifica una de las proteínas que permite el transporte de agua a través de la membrana luminal del túbulo colector medular (aquaporina-AQP). Hasta la fecha se han descrito 4 canales renales para el agua (AQP 1-4); las mutaciones en la AQP 2 serían las responsables de la diabetes insípida nefrogénica autosómica recesiva⁶⁵.

La enfermedad debuta *clínicamente* pocas semanas después del nacimiento con la aparición de poliuria marcada (0,5-2 litros en un lactante) de orina hiposmolar (50-100 mOsm/kg) y polidipsia, acompañadas de irritabilidad y escasa ganancia de peso. La dificultad que entraña detectar la poliuria en

edades tan precoces de la vida justifica que el lactante sufra frecuentes episodios de deshidratación hipertónica. Son habituales los cuadros de vómitos, anorexia, estreñimiento y fiebre sin foco aparente, que finalizan en exhaustivos estudios bacteriológicos e inmunológicos. Una vez que la enfermedad se ha definido completamente, hecho que suele ocurrir hacia los 3-4 años, los pacientes presentan una mejor tolerancia clínica, encontrándose en la mayoría de los casos estreñimiento, nicturia y enuresis. Una poliuria tan importante y mantenida puede provocar dilatación de la vía excretora en forma de magacalosis, megauréter e incluso hidronefrosis⁶⁶⁻⁶⁸.

Hasta un 50% de estos pacientes presentan retraso del crecimiento. La hipostenuria característica de esta entidad con hiperosmolaridad plasmática, hipernatremia y contracción del espacio extracelular es el principal mecanismo responsable. Además, estos pacientes presentan una privación calórica relacionada con su alta ingesta de líquidos⁶⁹. Se ha podido comprobar que la corrección de la hipernatremia y la contracción de volumen conducía a un «catch-up» del crecimiento dentro de los dos primeros años⁷⁰.

Estos pacientes se hallan habitualmente en balance hídrico negativo, con gran facilidad para desarrollar episodios de hipernatremia y peligro de producción de microhemorragias cerebrales. Estas lesiones serían las responsables de las calcificaciones intracraneales encontradas en estos enfermos y que justifican la práctica de TAC craneal para su detección precoz⁷¹. El mismo origen se piensa para el retraso mental observado en algunos casos, con variable expresión clínica, bien como una simple falta de memoria o como un retraso mental profundo.

Por otra parte, estos niños se muestran distraídos, hiperactivos e incapaces de mantener la atención, ya que, como consecuencia de su obsesión por beber agua y la frecuente necesidad de orinar, mantienen en un segundo plano tanto el aprendizaje como los juegos^{66, 72}.

Sistemática diagnóstica

Es orientativo el hallazgo de densidades urinarias de 1.001-1.005 y osmolalidades de 40-200 mOsm/kg, acompañadas de hipercloremia e hipernatremia, que puede alcanzar los 170 mmol/L. Ocasionalmente se observa retención de urea y creatinina, que se normalizan tras una rehidratación adecuada. Todo ello con niveles de vasopresina normales o sólo mínimamente incrementados^{66, 67, 72}.

Test de hidropenia y administración de vasopresina

Esta prueba funcional tiene como finalidad valorar la capacidad renal de concentrar la orina en respuesta a altos niveles circulantes de hormona anti-diurética provocados por restricción hídrica prolongada o por administración farmacológica de 1-desamino-8-D-arginina-vasopresina (DDAVP).

En caso de utilizar privación hídrica no es necesario prolongarla más allá de 12 ó 16 horas para obtener orinas concentradas⁷³. Se consideran rigurosamente normales valores de osmolalidad urinaria superiores a 800 mOsm/kg⁷³. En la mayor parte de los casos existe una buena correlación entre la densidad y osmolalidad urinarias, considerándose que una densidad superior a 1.025-1.030 indica una normal concentración urinaria máxima. Si no se alcanzan estas cifras habrá que confirmar que el niño ha cumplido correctamente la privación de líquidos recomendada y, en caso de ser así, administrar a continuación DDAVP por vía intranasal a dosis de 10 a 20 µg según el peso del paciente⁷⁴. Tras la administración de la desmopresina, el niño puede beber una cantidad de líquido equivalente al volumen de orina emitido con el fin de no prolongar el período hidropélico. La máxima respuesta al DDAVP se observa a las 4-6 horas de su administración, por lo que no es preciso prolongar durante más tiempo la recogida de las micciones del niño.

En el lactante, en función de sus características dietéticas y composición corporal, un período de privación de líquidos de 12 horas es peligroso. En estos niños, la capacidad de concentración renal debe estimarse administrando directamente 10 µg de DDAVP intranasal y teniendo la precaución de restringir moderadamente los líquidos durante las 12 horas siguientes para evitar el riesgo de sobrehidratación e hiponatremia⁷⁵.

El estímulo de la capacidad de concentración urinaria con un período de 12-16 horas de hidropenia no entraña riesgos en enfermos renales con patología intersticial, por ejemplo, nefronoptosis, uropatía obstructiva. Estos enfermos tienen habitualmente un defecto parcial de la capacidad de concentración y alcanzan cifras de osmolalidad urinaria superiores a la plasmática. Sin embargo, en pacientes con estados poliúricos muy marcados, como el que se presenta en la diabetes insípida nefrogénica, la supresión del aporte hídrico entraña un alto riesgo de deshidratación e hipernatremia severa. En estos pacientes es imprescindible vigilar estrictamente el estado clínico, peso, tensión arterial, natremia y osmolalidad sanguínea. Con el fin de evitar un período prolongado de hidropenia, la valoración de la concentración urinaria alcanzada puede hacerse por los cocientes osmolalidad urinaria/plasmática, en vez de en términos absolutos.

En la [tabla VI](#) se detalla la aplicación de la administración secuencial de hidropenia más vasopresina para el diagnóstico diferencial de estos poliúricos severos⁷⁶. En los pacientes con diabetes insípida nefrogénica, ni la restricción de fluidos ni la administración de derivados de vasopresina consigue que la osmolalidad urinaria rebase la plasmática.

Tabla VI. Interpretación del test de hidropenia más vasopresina para el diagnóstico diferencial entre diabetes insípida hipotalámica (DIH), nefrogénica (DIN) y polidipsia primaria (PP).

Tras hidropenia	Tras vasopresina	Diagnóstico
OsmU >> OsmP	Aumento OsmU: ≤ 5 %	Normal/PP
OsmU > OsmP	Aumento OsmU: 10-60%	DIH parcial
OsmU < OsmP	Aumento OsmU: ≥ 50%	DIH
OsmU < OsmP	Aumento OsmU < 50%	DIN

OsmU: osmolalidad urinaria; OsmP: osmolalidad plasmática.
(Modificado de referencia 76, con permiso).

El *tratamiento* de la diabetes insípida nefrogénica se basa en facilitar una ingesta de agua *ad libitum*, que siempre será muy abundante. Los niños afectados deben ser cuidadosamente vigilados durante los dos primeros años de vida, siendo preciso que se les ofrezca agua cada dos horas, día y noche, controlando frecuentemente la temperatura corporal, el apetito y el crecimiento⁶⁸. Puede, incluso, llegar a ser necesario la administración continua de líquidos por medio de una sonda nasogástrica para permitir el reposo nocturno. Por otra parte, es aconsejable seguir una dieta hiposódica e hipoosmolar y procurar aumentar la eliminación renal de sodio. La contracción subsiguiente del volumen plasmático resultará en una mayor reabsorción de sodio y agua en el túbulo contorneado proximal. Esto se consigue con la administración oral de hidroclorotiazida a la dosis de 1-2 mg/kg/día. Ya que los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, por un mecanismo aún no aclarado, tienen un efecto aditivo al de la hidroclorotiazida, se recomienda asociar indometacina a razón de 0,75-1,5 mg/kg/día^{77, 78}. Recientemente, para evitar la hipopotasemia secundaria al empleo continuado de tiazidas y los efectos secundarios sistémicos y renales de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, se ha utilizado con excelentes resultados la combinación de hidroclorotiazida a la dosis señalada y amiloride oral a 0,2-0,3 mg/kg/día^{79, 80}. Los adultos afectados no suelen precisar más tratamiento que la ingesta abundante de agua.

Bibliografía

- Gordillo Paniagua G: *Nefrología Pediátrica*. Mosby/Doyma Libros, Madrid, pp. 234-41, 1996.
- Rodríguez Soriano J Vallo A: Tubulopatías. En M. Martínez Maldonado, J. Rodicio, J. Herrera Costa, eds. *Tratado de Nefrología* (2ª ed). Norma, Madrid, pp. 865-898, 1993.
- Nangaku M, Fukagawa M, Lee DBM, Kurokawa K: Normal and abnormal phosphorus metabolism. En Arieff AI, De Fronzo RA, eds.: *Fluid, electrolyte, and acid-base disorders* (2ª ed.). Churchill Livingstone. New York, pp. 493-526, 1995.
- Balsan S: Rachitismes vitaminorésistants. En Garabédian M, Dumas R, David L, Mallet E. *Metabolisme phosphocalcique normal et pathologique chez l'enfant*. Médecine-Sciences. Flammarion. Paris, pp. 76-87, 1993.
- Steedijk R, Hauspie RC: The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphataemic vitamin D-resistant rickets: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 151: 422-427, 1992.
- Verge CF, Cowell CT, Howard NJ, Donoghue KC, Slink M: Growth in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Acta Paediatr Scand* suppl. 388: 70-75, 1993.
- Stickler GB, Morgenstern BZ: Hypophosphatemic rickets: final height and clinical symptoms in adults. *Lancet* 2: 902-905, 1989.
- Berndt M, Ehrich JHH, Lazovic D, Zimmermann J, Hillmann G, Kayser C, Prokop M, Schirg E, Siebert B, Wolff G, Brodehl J: Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *Clin Nephrol* 45: 33-41, 1996.
- Petersen DJ, Boniface AM, Schrank FW, Rupich RC, Whyte MP: X-linked hypophosphatemic rickets: A study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy. *J Bone Mineral Res* 7: 583-97, 1992.
- Reusz GS, Hoyer PF, Lucas M, Krohn HP, Ehrich JHH, Brodehl J: X-linked hypophosphatemia: treatment, height, and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 65: 1125-8, 1990.
- Latta K, Hisano S, Chan JCM: Therapeutics of X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 7: 744-748, 1993.
- Balsan S, Tieder M: Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height. *J Pediatr* 116: 365-371, 1990.
- Verge CF, Lam A, Simpson JM, Cowell CT, Howard NJ, Slink M: Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 325: 1843-1848, 1991.
- Seikali MG, Browne RH, Baum M: The effect of phosphate supplementation on linear growth in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 94: 478-481, 1994.
- Wilson DM, Alon U: Renal hypophosphatemia. En Alon U, Chan JCM (eds.): *Phosphate in pediatric health and disease*. CRC Press. Boca Raton, pp. 159-192, 1993.
- Bettinelli A, Bianchi ML, Mazzucchi E, Gandolini G, Appiani AC: Acute effects of calcitriol and phosphate salts on mineral metabolism in children with hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 118: 372-376, 1991.
- Alon U, Donaldson DL, Hellerstein S, Warady BA, Harris DJ: Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse. *J Pediatr*, 120: 899-905, 1992.
- Alon U, Chan JCM: The effects of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 75: 754-763, 1985.
- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Perri G: Growth hormone secretion in poorly growing children with renal hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr* 153: 548-555, 1994.
- Seikali MG, Baum M: Stimulation of growth hormone secretion in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatr Nephrol* 9: 751-752, 1995.

21. Wilson DM, Lee PD, Morris AH, Reiter EO, Gertner JM, Marcus R, Quarmbly VE, Rosenfeld RG: Growth hormone therapy in hypophosphatemic rickets. *Am J Dis Child* 145: 1165-1170, 1991.
22. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Perri G: Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: Effects on growth, mineral metabolism, and bone density. *JPediatr* 127: 395-402, 1995.
23. Zelkovic I: Renal tubular acidosis. *Pediatr Ann* 24: 48-54, 1995.
24. Cogan MG, Rector FC Jr: Acid-base disorders. En Brenner BM, Rector FC Jr (eds.): *The Kidney* (4^a ed.). WB Saunders, Philadelphia, pp. 737-804, 1991.
25. Rodríguez-Soriano J: Renal tubular acidosis. En Edelman CM Jr. *Pediatric Kidney Disease* (2^a ed.). Little, Brown & Co. Boston, pp. 1737-75, 1992.
26. Rodríguez Soriano J, Boichis H, Edelman CM Jr: Proximal tubular acidosis: a defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res* 1: 81-89, 1967.
27. Arruda JAL, Cowell G: Distal renal tubular acidosis: Molecular and clinical aspects. *Hospital Practice* 1: 75-88, 1994.
28. Santos F, Chan JCM: Renal tubular acidosis in children: Diagnosis, treatment and prognosis. *Am J Nephrol* 6: 289-95, 1986.
29. Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C: Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *JPediatr* 121: 233-241, 1992.
30. Caldas A: Effects of chronic metabolic acidosis in 24-hour growth hormone secretion. (Abstract). 28th Annual Meeting ESPN. Amsterdam, 1994.
31. McSherry E, Morris RC: Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 61: 509-527, 1978.
32. Santos F, Orejas G, Foreman JW, Chan JCM: Diagnostic work up of renal disorders. *Curr Probl Pediatr* 21: 48-74, 1991.
33. Halperin ML, Goldstein MB, Haig A, Johnson MD, Stinebaugh BJ: Studies on the pathogenesis of type I (distal) renal tubular acidosis as revealed by the urinary PCO₂ tension. *J Clin Invest* 53: 669-77, 1974.
34. DuBose TD Jr: Hydrogen ion secretion by the collecting duct as a determinant of the urine to blood PCO₂ gradient in alkaline urine. *J Clin Invest* 69: 145-56, 1982.
35. McSherry E: Renal tubular acidosis in childhood. *Kidney Int* 20: 799-809, 1981.
36. Santos F, Kainer G, Chan JCM: Renal tubular acidosis. En Massry SG, Suki WN (eds.). *Therapy of renal diseases and related disorders*. Martinus Nijhoff Publishing, Boston, pp. 207-21, 1991.
37. Lin JY, Lin JS, Tsai CH: Use of the urine-to-blood carbon dioxide tension gradient as a measurement of impaired distal tubular hydrogen ion secretion among neonates. *JPediatr* 126: 114-7, 1995.
38. Strife CF, Clardy CW, Varade WS, Prada AL, Waldo FB: Urine-to-blood carbon dioxide tension gradient and maximal depression of urinary pH to distinguish rate-dependent from classic distal renal tubular acidosis in children. *JPediatr* 122: 60-5, 1993.
39. Chan JCM, Alon U: Tubular disorders of acid-base and phosphate metabolism. *Nephron* 40: 257-79, 1985.
40. Hanna JD, Santos F, Chan JCM: Renal tubular acidosis. En: Kher KK, Makker SP (eds.). *Clinical Pediatric Nephrology*. McGraw-Hill Inc., New York, pp. 665-98, 1992.
41. Stinebaugh BJ, Schloeder FX, Charafy E, Suki WN, Goldstein MB, Halperin ML: Mechanisms by which neutral phosphate infusion elevates urine PCO₂. *J Lab Clin Med* 89: 946-58, 1977.
42. Rastogi SP, Crawford C, Wheeler R, Flanigan W, Arruda JAL: Effect of furosemide on urinary acidification in distal renal tubular acidosis. *J Lab Clin Med* 104: 271-82, 1984.
43. Stine KC, Linshaw MA: Use of furosemide in the evaluation of renal tubular acidosis. *JPediatr* 107: 559-62, 1985.
44. Battle DC: Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30: 546-54, 1986.
45. Bianchetti MG, Oettiker OH, Lütschg J: Magnesium deficiency in primary distal tubular acidosis. *JPediatr* 122: 833, 1993.
46. Sebastian A, McSherry E, Morris RC Jr: Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (RTA). Its occurrence in types 1 and 2 RTA despite sustained correction of systemic acidosis. *J Clin Invest* 50: 667-678, 1971.
47. Du Bose TD Jr, Alpern RJ: Renal tubular acidosis. En Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.). *The metabolic basis of inherited diseases* (6^a ed.). McGraw-Hill, Inc. New York, pp. 2539-2568, 1989.
48. Rastogi S, Bayliss JM, Nascimento L, Arruda JAL: Hyperkalemic renal tubular acidosis: Effect of furosemide in humans and in rats. *Kidney Int* 28: 801-807, 1985.
49. Gill JR: Bartter's syndrome and similar disorders. En Edelman CM, edit. *Pediatric Kidney Disease* (2^a edit). Little Brown, Boston, pp. 1878-85, 1992.
50. Rodríguez Soriano J: Tubular disorders of electrolyte regulation. En Holliday MA, Martin Barrat T, Avner ED. *Pediatric Nephrology* (3^a ed). Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 624-639, 1994.
51. Simopoulos AP: Growth characteristics in patients with Bartter's syndrome. *Nephron* 23: 130-135, 1979.
52. Chan JCM: Bartter's syndrome. *Nephron* 26: 155-162, 1980.
53. Tsuru N, Chan JCM: Growth failure in children with metabolic alkalosis and with metabolic acidosis. *Nephron* 45: 182-185, 1987.
54. Deschenes G, Burquet A, Guyot C, Hubert P, Garabedian M, Dechaux N, Loirat C, Broyer M: Forme antenatale du syndrome de Bartter. *Ann Pediatr (Paris)* 40: 95-101, 1993.
55. Betinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G, Marchesoni C, Matteucci Ch, Patriarca P, Di Natale B, Setzu C, Vitucci P: Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *JPediatr* 120: 38-43, 1992.
56. Danovitch GM, Bricker NS: Influence of volume expansion on NaCl reabsorption in the diluting segments of the nephron. A study using clearance methods. *Kidney Int* 10: 229-38, 1976.
57. Chaimovitz C, Levi J, Better OS, Oslander L, Benderli A: Studies on the site of renal salt loss in a patient with Bartter's syndrome. *Pediatr Res* 7: 89-94, 1973.
58. Gill JR Jr, Bartter FC: Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 65: 766-772, 1978.
59. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R: Renal handling of water and sodium in infancy and childhood: A study using clearance methods during hypotonic saline diuresis. *Kidney Int* 20: 700-4, 1981.
60. Gill JR, Santos F, Chan JCM: Disorders of potassium metabolism. En Chan JCM, Gill JR (eds). *Kidney electrolyte disorders*. Churchill Livingstone. New York, pp. 137-170, 1990.
61. Relimpio F, Astorga R, Leal-Cerro A: Síndrome de Bartter: fisiopatología, clínica y tratamiento. *Med Clin (Barc)* 97: 791-795, 1991.
62. Lighman SL: Molecular insights into diabetes insipidus. *N Engl J Med* 328: 1562-3, 1993.

63. Knoers NVAM: Molecular characterization of nephrogenic diabetes insipidus. *Trend Endocrinol Metabol* 5: 422-8, 1994.
64. Vantghem MC, Hober C, Lefebvre J Diabète insipide congénitaux. Acquisitions récents en génétique moléculaire. *Press Méd* 25: 299-303, 1996.
65. Lieburg AF, Knoers N, Deen P: Discovery of aquaporins: a breakthrough in research on renal water transport. *Pediatr Nephrol* 9: 228-234, 1995.
66. Knoers N, Monnens LAH: Nephrogenic diabetes insipidus: clinical symptoms, pathogenesis, genetics and treatment. *Pediatr Nephrol* 6: 476-482, 1992.
67. Morin D, Ala Y, Dumas R: Diabète insipide néphrogénique héréditaire. *Arch Pédiatr* 2: 560-667, 1995.
68. Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. *Semin Nephrol* 14: 349-356, 1994.
69. West CD, Smith WC: An attempt to elucidate the cause of growth retardation in renal disease. *Am J Dis Child* 91: 460-476, 1956.
70. Niaudet P: Diabète insipide néphrogénique. En Loirat C, Niaudet P, eds. *Néphrologie Pédiatrique*. Paris, Doin, pp. 87-92, 1993.
71. Nozue T, Uemasu F, Endoh H, Sako A, Takagi Y, Kobayashi A: Intracranial calcifications associated with nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol* 7: 74-76, 1993.
72. Merendino JJ Jr, Speigel AM, Crawford JD, O'Carroll AM, Brownstein MJ, Lolait SJ Kindred with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *N Engl J Med* 328: 1562-3, 1993.
73. Edelmann CM, Barnett HL, Stark H, Boichis H, Rodríguez-Soriano J A standardized test of renal concentration capacity in children. *Am J Disease Child* 114: 639-44, 1967.
74. Aronson AS, Svenningsen NW: DDAVP test for estimation of renal concentration capacity in infants and children. *Arch Dis Child* 49: 654-9, 1974.
75. Nieto VG, Torre MH, Marrero DH, Torres A: Convulsiones como complicación del empleo de DDAVP para determinar la capacidad de concentración urinaria. *Nefrología* 7: 413-4, 1987.
76. Oliver RE, Jamison RI: Diabetes insipidus. A physiologic approach to diagnosis. *Post Med* 68: 120-31, 1980.
77. Libber S, Harrison H, Spector D: Treatment of nephrogenic diabetes insipidus with prostaglandin synthesis inhibitors. *J Pediatr* 108: 305-311, 1986.
78. Jakobsson B, Berg U: Effect of hydrochlorothiazide and indomethacin treatment on renal function in nephrogenic diabetes insipidus. *Acta Paediatr* 83: 522-525, 1994.
79. Alon U, Chan JM: Hydrochlorothiazide-amiloride in the treatment of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Nephrol* 5: 9-13, 1985.
80. Knoers N, Monnens LAH: Amiloride-hydrochlorothiazide versus indomethacin-hydrochlorothiazide in the treatment of nephrogenic diabetes insipidus. *J Pediatr* 117: 499-502, 1990.