

Homeostasia del potasio: bases fisiopatológicas de las tubulopatías hereditarias

Potassium homeostasis: pathophysiological basis of hereditary tubulopathies.

Ailed Flores-Delgado,¹ Luis Rodrigo Hernández-García,¹ Paula Beltrán-Reyes,¹ Gerardo Silerio-Maqueo,¹ Miguel Ahumada-Ayala^{1,2}

Resumen

El potasio es el principal catión intracelular; su distribución asimétrica es controlada por varios mecanismos, sobre todo por la bomba sodio-potasio ATPasa. Cualquier variación en el potasio puede alterar la fisiología normal de los tejidos excitables, por lo que su regulación es decisiva. El equilibrio interno del potasio se refiere a los mecanismos de regulación de su distribución intra-extracelular que permiten amortiguar inmediatamente las variaciones en la ingesta de potasio. El equilibrio interno es regulado por la insulina y las catecolaminas a través de mecanismos de señalización intracelular específicos. El equilibrio externo del potasio se consigue mediante los mecanismos, predominantemente renales, que ajustan su excreción al aporte de la dieta. La excreción del potasio por el riñón resulta del equilibrio entre la reabsorción del potasio por la nefrona proximal y la compleja regulación de su secreción por la nefrona distal. Entre los principales factores involucrados en la regulación de la secreción distal de potasio está el envío de sodio y agua y la acción de la aldosterona. El efecto mineralocorticoide está finamente regulado intracelularmente por las proteínas reguladoras WNK. El estudio del perfil hidroelectrolítico y ácido-básico y, particularmente, la hipo o hipercalcemia, permite diagnosticar y clasificar las principales tubulopatías hereditarias o adquiridas. El conocimiento de los mecanismos homeostáticos que regulan la concentración del potasio es el fundamento del diagnóstico de los trastornos que afectan el mecanismo de este catión.

PALABRAS CLAVE: Hipercalcemia; hipocalcemia; acidosis tubular renal; hipoaldosteronismo; hiperaldosteronismo.

Abstract

Potassium is the main intracellular cation, its asymmetric distribution between intra and extracellular space relies mainly on the activity of the Na⁺/K⁺ ATPase pump. Any variation in potassium levels may alter the functionality of excitable tissues, underlining the importance of these precise regulatory processes. In this article we review the mechanisms responsible for the regulation of potassium balance with particular emphasis on the renal regulation of potassium excretion. This is followed by a brief discussion of the classification, pathophysiology and diagnostic approach of the most common tubulopathies. The internal balance of potassium refers to the regulation of the intra/extracellular distribution of this cation, avoiding short term fluctuations in potassium concentration induced by variations in dietary potassium content. Internal balance is regulated by insulin and catecholamines acting through specific intracellular signaling mechanisms. The external balance of potassium are the predominantly renal mechanisms that adjust potassium excretion to match the potassium dietary intake. The excretion of potassium by the kidney results from the balance between potassium reabsorption in the proximal nephron and the complex potassium secretory mechanisms of the distal nephron. Among the principal regulating factors of potassium secretion in the distal nephron are the delivery of sodium and water and aldosterone. Mineralocorticoid activity is regulated intracellularly by WNK proteins. The electrolyte and acid-base profile as well as the presence of hypo

¹ Departamentos de Medicina y Bioquímica, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

² Departamento de Medicina Interna y Endocrinología, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

Recibido: 7 de septiembre 2020

Aceptado: 15 de diciembre 2020

Correspondencia

Miguel Ahumada Ayala
ahumadam1@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Flores-Delgado A, Hernández-García LR, Beltrán-Reyes P, Silerio-Maqueo G, Ahumada-Ayala M. Homeostasia del potasio: bases fisiopatológicas de las tubulopatías hereditarias. Med Int Méx. 2021; 37 (2): 230-243.
<https://doi.org/10.24245/mim.v37i2.4740>



or hyperkalemia are the cornerstones for the diagnostic approach of hereditary or acquired tubulopathies. Knowledge of the homeostatic mechanisms that regulate potassium balance are a guide for the clinician to the correct diagnosis and therapy of the most common disorders of potassium excretion.

KEYWORDS: Hyperkalemia; Hypokalemia; Renal tubular acidosis; Hypoaldosteronism; Hyperaldosteronism.

ANTECEDENTES

El potasio es el principal catión intracelular; del total que se encuentra en el cuerpo, un 98% está distribuido en el espacio intracelular y un 2% en el extracelular. La permanencia de esta distribución asimétrica depende, principalmente, de la bomba sodio-potasio ATPasa que utiliza la energía contenida en el ATP para transportar el sodio hacia el espacio extracelular y el potasio hacia el intracelular.

La cantidad total de potasio en el fluido extracelular es de entre 60 a 80 mEq, mientras que su concentración extracelular debe mantenerse en un reducido rango (3.5 a 5.3 mEq/L). Cualquier variación de estas concentraciones altera el potencial de acción de los tejidos excitables, sobre todo en el músculo esquelético y cardíaco con consecuencias potencialmente mortales. El organismo humano tiene mecanismos para modificar de forma instantánea la distribución intra-extracelular del potasio. Este “equilibrio interno” permite mantener, temporalmente, sin cambios su concentración.

A largo plazo, la concentración de potasio en nuestro organismo depende de la ingesta dietaria y de su excreción renal. La nefrona está dotada de complejos mecanismos para regular la excreción del potasio y, simultáneamente, man-

tener el volumen hídrico corporal y el equilibrio ácido-básico.

El objetivo primario de esta revisión consiste en exponer una visión fisiológica integral del equilibrio interno y externo del potasio. Se pretende establecer un vínculo detallado entre la fisiología de las proteínas transportadoras de cada uno de los segmentos de la nefrona y los trastornos fisiopatológicos que resultan de las alteraciones de éstas y sus consecuencias clínicas.

EQUILIBRIO INTERNO DEL POTASIO

El equilibrio interno del potasio se refiere a su regulación de distribución entre el espacio intracelular y extracelular. Éste es un mecanismo homeostático inmediato que permite mantener estable la concentración extracelular de potasio a través de la captura o liberación de este catión; los principales órganos involucrados son el músculo y el hígado.^{1,2}

El equilibrio interno del potasio está regulado, hormonalmente, por la insulina y las catecolaminas: **Figura 1**

1. La insulina secretada luego de la ingestión de alimentos activa la sodio-potasio ATPasa y permite que al ingresar una mayor cantidad de potasio a las células,

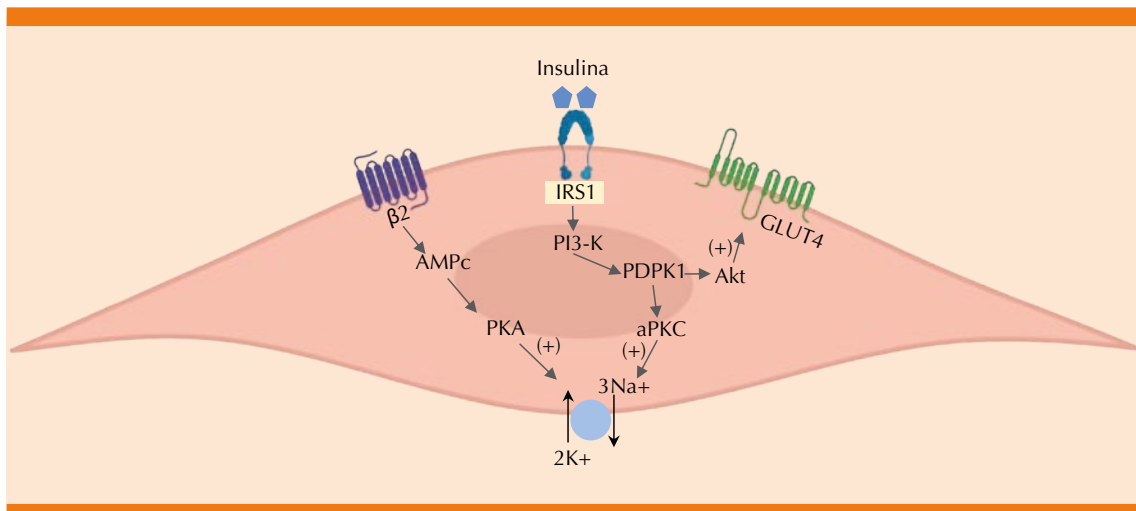


Figura 1. Señalización intracelular de insulina y catecolaminas para la captura de potasio en el músculo esquelético. La insulina y las catecolaminas favorecen el transporte de potasio del espacio extracelular al intracelular. La señalización intracelular de insulina es por la vía IRS-PI3K; sin embargo, a partir de PDK, la vía Akt conduce a la fusión de GLUT4 en la membrana celular y la vía de la aPKC estimula la sódio potasio⁺ ATPasa. Las catecolaminas utilizan receptores β₂ y la PKA dependiente de AMPc, para estimular la entrada de potasio. Adaptada de la referencia 2.

el efecto de la dieta se minimice. Este efecto insulínico ocurre, principalmente, en el músculo esquelético, involucrando la vía IRS-1-PI3K (sustrato relacionado con insulina-fosfatidil inositol 3 cinasa). De la activación de éstas resulta la activación de la proteína cinasa dependiente de fosfoinosítidos (PDK1).³ A partir de este punto, la señalización insulínica del transporte de glucosa y del potasio divergen porque la inserción del transportador de glucosa 4 (GLUT4) en la membrana depende de la proteína cinasa B (PKB o Akt), mientras que la inserción de la sódio-potasio ATPasa en la membrana está mediada por la proteína cinasa C atípica (aPKC).^{4,5} Esta diferente vía de señalización permite explicar que los pacientes con resistencia a la insulina no suelen tener alteraciones del transporte de potasio mediado por insulina.

2. Las catecolaminas tienen un efecto dual. Cuando actúan a través de sus receptores β₂ facilitan el ingreso del potasio a las células a través de la activación de la enzima adenilil ciclasa que produce AMPcíclico, que activa la proteína cinasa A (PKA) que estimula a la sódio-potasio ATPasa de membrana.^{2,6,7} Las catecolaminas pueden tener un efecto opuesto si activan al receptor α₁, que resulta en la salida de potasio al espacio extracelular.^{3,8}

EQUILIBRIO EXTERNO DEL POTASIO

En condiciones fisiológicas, la regulación de la excreción de la carga dietaria de potasio depende del riñón (90-95%), el colon contribuye con el 5-10% restante. En circunstancias patológicas, ambos órganos pueden causar trastornos significativos en la homeostasis del potasio. Enseguida se detallan los mecanismos fisiológicos responsables del mecanismo renal del potasio. **Figura 2**



Glomérulo

El potasio plasmático se filtra *ad integrum* a través de la membrana glomerular. Al multiplicar la concentración de potasio por la carga filtrada de agua (180 L/día) se obtiene una carga filtrada de potasio que corresponde a 900 mEq/día.⁹

Túbulo contorneado proximal (Figura 2A)

En este segmento se reabsorbe cerca del 65% de la carga filtrada de potasio, sobre todo por una vía paracelular. La bomba sodio-potasio ATPasa de la membrana basolateral permite la reabsorción activa de sodio y agua, de manera que el potasio es “arrastrado” por el solvente. Conforme el fluido pasa por el túbulo proximal, el voltaje luminal cambia de negativo a positivo con lo que se genera una fuerza adicional para promover la reabsorción de potasio a través de la vía paracelular de baja resistencia. El potasio puede atravesar la membrana basolateral por una vía de conducción acoplada al cloro. En la membrana apical existe un canal de potasio que permite su salida hacia la luz tubular para compensar el gradiente electroquímico generado por la absorción del sodio acoplada a la glucosa y los aminoácidos.²

Rama descendente del asa de Henle

Si bien este segmento tiene un papel menor en el mecanismo del potasio, participa en el reciclaje medular de los electrolitos. Debido a las altas concentraciones de potasio en el intersticio medular, éste puede ser secretado hacia la luz tubular y, posteriormente, puede ser reabsorbido en la rama ascendente de Henle, participando en el mecanismo de contracorriente, generando una zona hiperosmolar en el intersticio medular. El potasio del intersticio medular también funciona como un reservorio que permite regular su tasa de excreción en función de las variaciones del aporte dietario de este catión.^{2,10}

Rama ascendente gruesa del asa de Henle (Figura 2B)

Este segmento contribuye con la reabsorción de un 25% de la carga filtrada de potasio. Para cumplir con esta función utiliza vías trans y paracelulares. La bomba sodio-potasio ATPasa basolateral mantiene una baja concentración de sodio intracelular que genera un gradiente electroquímico favorable para la reabsorción de sodio y potasio en el borde apical por el cotransportador $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC2). El potasio reabsorbido por el NKCC2 puede ser secretado de regreso hacia la luz tubular a través de los canales de la médula externa, ROMK (*renal outer medular K⁺ channel*) generando un voltaje luminal positivo que favorece la reabsorción paracelular de potasio. Los canales ROMK son la principal vía secretora de potasio; se caracterizan por ser de baja conductancia con una alta probabilidad de mantenerse abiertos en condiciones fisiológicas. La vía transcelular de reabsorción del potasio se completa con su salida por la membrana basolateral, a través de un canal de conducción o por el cotransportador K^+/Cl^- (KCC). El Cl^- reabsorbido por el NKCC2 es posteriormente transportado hasta el intersticio por los canales basolaterales de cloro dependientes de voltaje Kb (CIC-Kb).^{2,3,11,12}

Túbulo contorneado distal temprano (Figura 2C)

En el túbulo contorneado distal temprano (TCD1), la reabsorción luminal de sodio depende del cotransportador sodio-potasio sensible a tiazidas (NCC); la actividad de este cotransportador es favorecida por el gradiente generado por la sodio-potasio ATPasa.^{13,14} La secreción de potasio hacia el fluido luminal, a lo largo de la totalidad del TCD e inclusive del ducto colector cortical, se facilita por la coexistencia en todos estos segmentos del canal ROMK y del cotransportador “electro-neutral” KCC.²

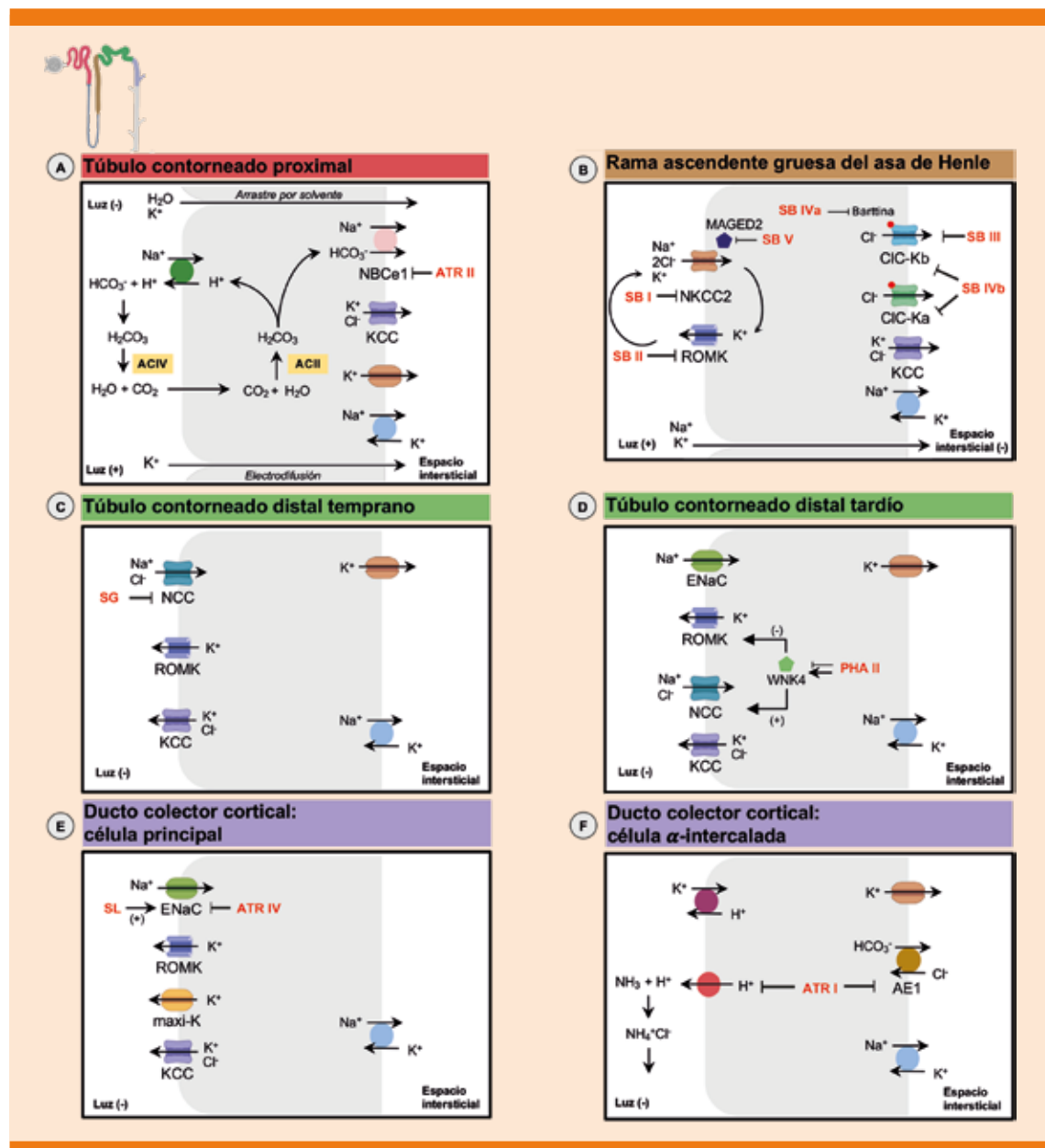


Figura 2. Mecanismos principales para la reabsorción y secreción de los electrolitos en la nefrona y proteínas deficientes en las tubulopatías hereditarias. Distintos segmentos de la nefrona y principales mecanismos de regulación de la absorción y secreción del potasio y los demás electrolitos. Con letra roja se destacan las siglas de la proteína afectada en las tubulopatías descritas en el texto.

ATR II: acidosis tubular renal tipo II; ACIV: anhidrasa carbónica tipo IV; SB I: síndrome de Bartter tipo I; SB II: síndrome de Bartter tipo II; SB III: síndrome de Bartter tipo III; SB IVa: síndrome de Bartter tipo IVa; SB IVb: síndrome de Bartter tipo IVb; SB V: síndrome de Bartter tipo V; SG: síndrome de Gitelman; PHA II: pseudohipopaldosteronismo tipo II; ATR I: acidosis tubular renal tipo I; ATR IV, acidosis tubular renal tipo IV.

Adaptada de la referencia 2.



Túbulo contorneado distal tardío (Figura 2D)

En el túbulo contorneado distal tardío (TCD2) se inicia la expresión del canal epitelial de sodio, mediador de la reabsorción de sodio sensible a amilorida.¹⁵ El canal de sodio epitelial se encuentra a partir de TCD2 y también se expresa en los segmentos más distales, como el túbulo conector y el ducto colector cortical. El TCD2 marca, también, el inicio de la “nefrona distal sensible a aldosterona”. La secreción electrogénica de potasio se inicia en TCD2 por la acción combinada del canal de sodio epitelial, ROMK y la sensibilidad a los mineralocorticoides.^{2,16}

Ducto colector cortical

Este segmento está dotado de poblaciones celulares con diferentes funciones debidamente definidas:

Célula principal (Figura 2E)

La sodio-potasio ATPasa de la membrana basolateral mantiene una baja concentración intracelular de sodio y una alta concentración de potasio. Este segmento comparte los mismos canales del TCD2 y posee, también, un canal adicional en la membrana luminal, el llamado maxi-K⁺. En contraste con los canales ROMK, estos canales son de alta conductancia y se consideran un canal de potasio dependiente de flujo que se mantiene quiescente en estado basal y se activa en situaciones caracterizadas por un elevado envío distal de sodio y agua.^{2,3,17}

Célula alfa-intercalada (Figura 2F)

Estas células se encargan de la secreción de hidrogeniones (H⁺) y de la reabsorción de bicarbonato. Para tal efecto están dotadas de al menos dos bombas secretoras de hidrogeniones en la membrana apical: la ATPasa vacuolar y la sodio-potasio ATPasa que secreta hidrogeniones

y reabsorbe potasio. En la hipopotasemia se incrementa la actividad de esta última proteína para favorecer la reabsorción de potasio. El incremento concomitante de la secreción de hidrogeniones puede generar una alcalosis metabólica.^{2,3}

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE POTASIO

En la mayor parte de las circunstancias el envío de potasio a la nefrona distal es pequeño (alrededor del 10% de la carga filtrada). En contraste, la secreción distal de potasio es variable y se ajusta a los requerimientos fisiológicos. La concentración del potasio en orina depende principalmente de la secreción “electrogénica” de este catión en TCD2 y el ducto colector cortical. Los determinantes principales de la secreción de potasio son la actividad de la aldosterona y el envío distal de sodio y agua.

Aldosterona

La aldosterona facilita la reabsorción de sodio y agua y la secreción de potasio e hidrogeniones. Estos efectos resultan, principalmente, de tres acciones: 1) aumenta la actividad de la sodio-potasio ATPasa incrementando el potasio intracelular; 2) aumenta la reabsorción luminal de sodio a través del canal de sodio epitelial, lo que resulta en mayor electronegatividad luminal y favorece la secreción de potasio; 3) la aldosterona incrementa directamente la permeabilidad luminal del potasio.^{2,16,18}

Envío distal de sodio y agua

El mayor envío de sodio a la nefrona distal favorece su reabsorción en este segmento, lo que incrementa la electronegatividad luminal y favorece la secreción de potasio. Entre más elevado sea el flujo de agua en el túbulo distal, mayor es el efecto de dilución de la concentración de po-

tasio intraluminal, lo que tiene un efecto directo flujo-dependiente en su capacidad secretora.²

La secreción de aldosterona es estimulada por la pérdida de volumen (a través del eje renina-angiotensina) y por la hiperpotasemia (independientemente del eje renina-angiotensina). Cuando el estímulo es la hipovolemia, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y agua sin ocasionar pérdida de potasio. En contraste, cuando el estímulo para la secreción de aldosterona es la hiperpotasemia, se produce un aumento de la secreción de potasio sin un incremento concomitante de la reabsorción de sodio y agua. Esto se conoce como “paradoja de la aldosterona”.¹⁸

En el hiperaldosteronismo asociado con hipovolemia, el aumento de la angiotensina II incrementa la actividad del cotransportador NCC del TCD1 y reduce el envío distal de sodio y agua. En la nefrona distal, la aldosterona y la angiotensina II activan el canal de sodio epitelial. En este mismo segmento, la angiotensina II cierra los canales ROMK y maxi-K⁺, lo que se traduce en una inhibición de la secreción de potasio. En la hiperpotasemia sin pérdida de volumen, se estimula la secreción de aldosterona, independientemente de la angiotensina II. La ausencia de ésta y el propio potasio inhiben al cotransportador NCC del TCD1 y abren los canales ROMK y facilitan la secreción de potasio sin retención de sodio y agua.^{2,18}

SEÑALIZACIÓN WNK

La señalización intracelular de la aldosterona y el potasio en la nefrona distal depende de la acción de varias cinasas serina-treonina llamadas WNK (*with no lysine/K protein kinase*); es decir, cinasas carentes de lisina en ubicación habitual. Hasta ahora se han descrito cuatro WNK 1-4, cada una de ellas codificada por un gen diferente. La WNK4 actúa, predominantemente, en TCD1

inhibiendo al cotransportador NCC sensible a tiazidas a través de reducir la expresión de esta proteína en la superficie celular e inhibiendo al canal ROMK en el ducto colector, facilitando la endocitosis dependiente de clatrina de estos canales. En caso de hipovolemia se incrementan la angiotensina II y la aldosterona. La angiotensina II inhibe a la WNK4 y favorece la reabsorción de sodio y cloro, sin afectar a los canales ROMK, lo que permite mantener el volumen sin causar pérdidas de potasio.^{13, 18,19}

El potasio proveniente de la dieta estimula la producción de la isoforma renal de WNK1 (KS-WNK1). Aunque la WNK1 se expresa en varios tejidos, el riñón tiene una variante específica llamada KS-WNK1 que es una isoforma pequeña de WNK1, desprovista de los aminoácidos 1-437 del extremo amino-terminal. Esta KS-WNK1 (“WNK1 corta”) es un antagonista de la WNK1 de secuencia completa (“WNK1 larga”). La WNK1 larga inhibe a la WNK4 y permite la reabsorción de sodio y cloro. El potasio proveniente de la dieta estimula la producción de la WNK1 corta, que antagoniza a la WNK1 larga. El resultado de esto es la activación de WNK4 que bloquea la reabsorción de sodio y cloro y, consecuentemente, incrementa el envío distal de sodio para facilitar la secreción de potasio sin modificar el volumen. Además, la activación de KS-WNK1 dependiente del potasio antagoniza la acción inhibitoria de la WNK1 larga sobre los canales ROMK y activa los canales de sodio epitelial. Todas estas acciones permiten la excreción del potasio proveniente de la dieta sin incrementar la reabsorción de sodio y agua.¹⁹

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LAS TUBULOPATÍAS HEREDITARIAS

Las tubulopatías hereditarias son enfermedades poco frecuentes, por lo que es necesario sospecharlas en pacientes con desequilibrios ácido-básicos metabólicos cuya causa no resulte



clínicamente evidente. Los algoritmos diagnósticos pueden sistematizarse para permitir el trastorno ácido-básico principal y el perfil de los electrolitos en plasma y orina.

En acidosis metabólica

En los pacientes con acidosis metabólica y diferencia aniónica (*anion gap*) normal o acidosis metabólica hiperclorémica es necesario valorar la concentración de potasio y la diferencia aniónica urinaria ($[Na^+]_u + [K^+]_u - [Cl^-]_u$). La medición del *anion gap* urinario es una forma indirecta de medir la excreción distal de $NH_4^+Cl^-$ porque cada amonio excretado está asociado de forma equimolar con una molécula de cloro. En un paciente con acidosis metabólica con *anion gap* plasmático normal, un *anion gap* urinario negativo indica que la excreción de iones amonio está intacta. Esto señala al tubo digestivo (diarrea) como probable factor etiológico responsable de la pérdida de bicarbonato a un defecto en el túbulo proximal que afecta la reabsorción del bicarbonato (acidosis tubular renal proximal).

En contraste, en un paciente con acidosis metabólica con *anion gap* plasmático normal y *anion gap* urinario positivo, debe considerarse como probable factor etiológico un defecto distal que afecte la excreción de hidrogeniones en forma de cloruro de amonio (acidosis tubular renal distal, tipo I o IV). En la acidosis tubular distal tipo I frecuentemente existe hipocalcemia asociada, mientras que en la tipo IV el hipoadosteronismo genera hipercalemia.

El *anion gap* urinario no es un parámetro confiable en pacientes con poliuria (adultos con volumen urinario mayor de 50 mL/kg de peso/día), pH_u mayor de 6.5, Na^+_u menor de 20 mmol/L o si existen aniones en orina diferentes al cloro (cetona, lactato, ácido acetilsalicílico, penicilina). En estos casos puede recurrirse al cálculo de la diferencia entre la osmolaridad

medida y calculada ($2[Na^+] + 2[K^+] + UUN/2.8 + \text{glucosa}/18$) de la orina ("gap osmolar" urinario). Ésta es otra forma indirecta de medir la concentración de iones de amonio en orina y, en consecuencia, de valorar la excreción de ácido en la nefrona distal. Cuando el "gap osmolar" urinario es menor de 40 mmol/L indica una alteración de la amoniogénesis en la nefrona distal.^{20,21}

En alcalosis metabólica

De acuerdo con el algoritmo de Berend y su grupo¹⁴ en los pacientes con hipocalcemia y alcalosis metabólica, una vez que se excluyen el ingreso exógeno de álcali, la pérdida de cloro y potasio por el tubo digestivo y la ingesta de diuréticos, deben cuantificarse los electrolitos urinarios (cloro, potasio y calcio). Los pacientes con cloro urinario mayor de 40 mmol/L se clasifican como clororresistentes. La cuantificación del potasio elevado en orina (más de 30 mmol/día) señala al riñón como probable responsable de la alcalosis metabólica hipocalémica. Si estos pacientes cursan con hipertensión arterial podría tratarse de un estado asociado con exceso de mineralocorticoides, mientras que en los pacientes normo o hipotensos deberá considerarse la posibilidad de una tubulopatía hereditaria como el síndrome de Gitelman (con hipocalciuria asociada) o el síndrome de Bartter (con hipercalcemia asociada).¹⁴

TUBULOPATÍAS ASOCIADAS CON ACIDOSIS METABÓLICA (CUADRO 1)

Acidosis tubular renal tipo I (distal)

Esta tubulopatía es causada por mutaciones con pérdida de función en la H^+ ATPasa o, bien, en el intercambiador de aniones isoforma 1 o *anion exchanger isoform 1* AE1. Ambas proteínas se encuentran en las células alfa intercaladas del ducto colector. La falla

Cuadro 1. Tubulopatías hereditarias asociadas a acidosis metabólica

Enfermedad	Gen afectado	Proteína afectada	Patrón de herencia	Manifestaciones
Acidosis tubular renal I	ATP6V1B1, ATP6V0A4 / SLC4A1	H+ ATPasa/AE1	AR/AD	Acidosis metabólica hiperclorémica, retraso en crecimiento y desarrollo, hipocalemia, hipercalcemia, nefrocalcinosis, sordera neurosensorial
Acidosis tubular renal II	SLC4A4	NBCe1	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica, hipocalemia, anomalías oculares, síntomas neurológicos, osteopenia, osteomalacia, hipofosfatemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia
Acidosis tubular renal III	AC2	Anhidrasa carbónica II	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica, calcificaciones cerebrales, osteopetrosis, nefrocalcinosis, sordera y malformaciones faciales
Acidosis tubular renal IV	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G	Canal de sodio epitelial	AR	Acidosis metabólica hiperclorémica, hipotensión arterial, hipercalcemia, hiponatremia, hiperreninemia, hiperaldosteronismo
Pseudohipoaldosteronismo II	WNK1/ WNK4	WNK1/ WNK4	AD	Acidosis metabólica hiperclorémica, hipertensión arterial, hipercalcemia, hiporreninemia, hipoaldosteronismo

AR: autosómico recesivo; AD: autosómico dominante. Las abreviaturas de las proteínas afectadas se encuentran en el texto.

en estos canales deriva en la incapacidad de excretar protones por la orina en forma de amonio, lo que ocasiona acidosis metabólica hiperclorémica. Las manifestaciones clínicas incluyen: retraso en el crecimiento y desarrollo, hipocalemia, hipercalcemia, nefrocalcinosis y sordera neurosensorial; esta última se debe a que los transportadores también se expresan en la cóclea y el saco endolinfático.²²

Acidosis tubular renal tipo II (proximal)

La acidosis tubular renal proximal puede ser adquirida o hereditaria. Se han reportado diversas mutaciones, pero la mejor descrita es la pérdida de función en el cotransportador de bicarbonato tipo 1 (NBCe1). Las formas adquiridas se ocasionan por efectos adversos a medicamentos o sustancias tóxicas (inhibidores de la anhidrasa carbónica, antirretrovirales, aminoglucósidos, mercurio). La falla del cotransportador genera un defecto en la reabsorción de bicarbonato, lo que a su vez da lugar a acidosis metabólica hiperclorémica. Los pacientes con esta tubulopatía tienen hipocalemia por pérdidas urinarias

de potasio asociadas con el aumento del envío distal de sodio y agua. Las manifestaciones clínicas incluyen: anomalías oculares, síntomas neurológicos, osteopenia, osteomalacia, hipofosfatemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia.^{20,23}

Acidosis tubular renal tipo III (combinada)

Se trata de una acidosis metabólica con diferencia aniónica (*anion gap*) normal y es causada por mutaciones con pérdida de función en la anhidrasa carbónica II que se encuentra en diversos órganos. En el riñón, la anhidrasa carbónica II se ubica en la región proximal y distal y participa en la reabsorción de bicarbonato y la secreción de hidrogeniones. Además de la acidosis, sus manifestaciones clínicas incluyen: calcificaciones cerebrales, osteopetrosis, nefrocalcinosis, sordera y malformaciones faciales.²⁴

Acidosis tubular renal tipo IV

Esta variante de acidosis tubular puede ser hereditaria o adquirida. La forma hereditaria puede deberse a diversas mutaciones, entre las que des-



taca la del canal de sodio epitelial de la nefrona distal. Como consecuencia de estas mutaciones hay resistencia a los mineralocorticoides lo que, a su vez, ocasiona una disminución en la reabsorción de sodio y de la secreción de potasio e hidrogeniones. Entre sus manifestaciones clínicas están: hipotensión arterial, hipercalemia e hiponatremia. Paradójicamente, las concentraciones de renina y aldosterona se elevan. La forma adquirida, también llamada hipoaldosteronismo hiporreninémico, tiene manifestaciones clínicas similares y se debe a la incapacidad del riñón para producir renina; por lo que tanto la renina como la aldosterona disminuyen. Esto puede ocurrir en enfermedades asociadas con insuficiencia renal crónica, como la nefropatía diabética.²⁴

Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)

Es una tubulopatía hereditaria caracterizada por: hipertensión, hipercalemia y acidosis metabólica hiperclorémica. Las alteraciones hidroelectrolíticas en estos pacientes son la imagen en espejo de lo que se observa en el síndrome de Gitelman. Esta tubulopatía es causada por mutaciones en distintos genes (WNK1 y WNK4) implicados en la regulación de los canales NCC y ROMK. Las mutaciones con pérdida de función en WNK4 provocan un aumento en la actividad del NCC, lo que favorece la reabsorción de sodio y cloro en el túbulo contorneado distal y ocasiona hipertensión arterial y expansión del volumen. Esta última origina la disminución de la producción de renina y aldosterona. Paradójicamente, la mutación en WNK4 disminuye la actividad del canal ROMK. Esto ocasiona una disminución en el aporte de sodio al ducto colector e inhibe la secreción de potasio e hidrogeniones, lo que genera hipercalemia y acidosis metabólica. El tratamiento con tiazidas en estos pacientes es muy efectivo para corregir la hipertensión y la hipercalemia.^{13,24,25}

TUBULOPATÍAS ASOCIADAS CON ALCALOSIS METABÓLICA (CUADRO 2)

Síndrome de Gitelman

El síndrome de Gitelman es una tubulopatía hereditaria, perdedora de cloro y potasio, debida a una mutación con pérdida de función del canal NCC sensible a tiazidas del túbulo contorneado distal temprano (TCD1) que resulta en alcalosis metabólica con hipocalemia persistente, hipocalciuria, hipomagnesemia e hiperaldosteronismo secundario. Las anomalías electrolíticas son idénticas a las ocasionadas por la ingesta de tiazidas. Los pacientes pueden estar asintomáticos y, a veces, tener síntomas inespecíficos: calambres, fatiga, tetania, debilidad muscular, palpitaciones, convulsiones, avidez por la sal e hipotensión arterial.^{14,26}

Síndrome de Bartter tipo I

El síndrome de Bartter tipo I es una tubulopatía hereditaria, causada por una mutación con pérdida de función del canal NKCC2 de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Las alteraciones hidroelectrolíticas son muy parecidas a las observadas en pacientes que reciben diuréticos de asa. La falla en el canal NKCC2 dificulta el transporte paracelular de sodio e impide la generación del gradiente osmótico necesario para concentrar la orina. El transporte paracelular de calcio y magnesio también es insuficiente y origina hipomagnesemia, hipocalciuria, nefrocalcinosis y osteopenia. Las manifestaciones clínicas más sobresalientes son: parto prematuro, fallo de medro, poliuria, hipostenuria, hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica e hiperaldosteronismo secundario. También se describe un fenotipo caracterizado por facies triangular y frente prominente, globos oculares agrandados y comisuras labiales hacia abajo, quizá asociadas con debilidad muscular por hipocalemia.^{26,27,28}

Cuadro 2. Tubulopatías hereditarias asociadas a alcalosis metabólica

Enfermedad	Gen afectado	Proteína afectada	Patrón de herencia	Manifestaciones
Síndrome de Gitelman	SLC12A3	NCC	AR	Alcalosis metabólica, hipocalemia, hiperaldosteronismo secundario, hipocalciuria, hipomagnesemia.
Síndrome de Bartter I	SLC12A1	NKCC2	AR	Polihidramnios, parto prematuro, retraso en el crecimiento y desarrollo, poliuria, hipostenuria, hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, hiperaldosteronismo secundario, aumento de PGE2 en orina.
Síndrome de Bartter II	KCNJ1	ROMK	AR	Polihidramnios, parto prematuro, hiponatremia, hipocloremia, hipercalcia, insuficiencia renal crónica, hiperaldosteronismo secundario, alcalosis metabólica, hipocalemia, poliuria, hipostenuria, aumento de PGE2 en orina.
Síndrome de Bartter III	CLCNKB	CIC-Kb	AR	Alcalosis metabólica, hipocalemia, hiperaldosteronismo secundario, hipocalciuria.
Síndrome de Bartter IVa/b	BSND/ CLCNKA CLCNKB	Barttina, CIC-Ka, CIC-Kb	AR	Polihidramnios, parto prematuro, retraso en el crecimiento y desarrollo, poliuria, hipocalemia, alcalosis metabólica hipoclorémica, sordera neurosensorial.
Síndrome de Bartter V	MAGED2	Antígeno asociado con melanoma D2	XR	20 SMG: polihidramnios, poliuria. Parto prematuro, aborto espontáneo. Neonatal: hipocalemia, hiponatremia severa, hiperaldosteronismo secundario.
Síndrome de Liddle	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G	Subunidades α , β y γ del canal de sodio epitelial	AD	Hipertensión, hipocalemia, poliuria, polidipsia, renina y aldosterona bajas.

AR: autosómico recesivo; XR: ligado al cromosoma X recesivo; AD: autosómico dominante. Las abreviaturas de las proteínas afectadas se encuentran en el texto.

Síndrome de Bartter tipo II

El síndrome de Bartter tipo II es causado por una mutación en la proteína del canal ROMK. Este síndrome se manifiesta en la etapa prenatal y el cuadro clínico incluye: polihidramnios, parto prematuro e hipercalemia transitoria que, posteriormente, se revierte a hipocalemia persistente con alcalosis metabólica. La hipercalemia inicial se debe a la incapacidad de los canales ROMK para secretar el potasio, posteriormente durante el desarrollo se expresan los canales maxi-K⁺, dependientes de flujo, que permiten la salida masiva de potasio. Además, las pacientes afectadas tienen hipocloremia, hipercalcia con nefrocalcinosis, insuficiencia renal crónica, hiperaldosteronismo secundario y aumento de prostaglandinas vaginales en la orina.^{26,27,28}

Síndrome de Bartter tipo III

El síndrome de Bartter tipo III, también llamado clásico, es causado por una mutación con pérdida de función o por una disminución en la expresión del canal de cloro dependiente de voltaje Kb (CIC-Kb). La gran variedad de mutaciones del síndrome de Bartter tipo III puede ocasionar fenotipos que recuerden a las demás variantes (tipos I, II, IV y V) o a un cuadro clínico similar al síndrome de Gitelman; por eso deben considerarse en los diagnósticos diferenciales. Si bien algunos casos se diagnostican en la etapa neonatal, la mayoría se manifiestan en la infancia y son benignos.^{27,29}

Síndrome de Bartter tipo IV

El síndrome de Bartter tipo IV tiene el fenotipo más severo y se asocia con sordera neurosen-



sorial. Dependiendo de las proteínas afectadas, se clasifica en IVa y IVb. El subtipo IVa tiene una mutación de la proteína barttina, que es la subunidad beta de los canales CLC-Ka y Kb, indispensable para el tráfico intracelular de los canales y para la regulación del transporte de cloro dependiente del voltaje. El subtipo IVb es causado por una mutación de pérdida de función de los canales CLC-Ka y Kb. Ambos subtipos del síndrome de Bartter tipo IV provocan una disfunción de los canales de cloro en la membrana basolateral del asa de Henle y la nefrona distal, lo que a su vez disminuye la reabsorción de cloruro de sodio. El aumento en el flujo y aporte de sodio en la nefrona distal deriva en hipocalcemia y alcalosis metabólica. Las manifestaciones más comunes son: insuficiencia renal crónica, polihidramnios, parto prematuro, retraso en el crecimiento, poliuria, hipocalcemia, alcalosis metabólica hipoclorémica y sordera neurosensorial. Esta última sucede porque la barttina y los canales de cloro afectados también se encuentran en el epitelio secretor de potasio en el oído interno, y regulan el equilibrio del potasio en la endolinfa.^{11,26,27}

Síndrome de Bartter tipo V

Esta variante del síndrome de Bartter se debe a mutaciones de pérdida de función de las proteínas MAGED2. En condiciones normales, estas proteínas protegen a los cotransportadores NCC y NKCC2 de la degradación, por lo que cuando sucede la mutación se degradan rápidamente esos cotransportadores. Las manifestaciones clínicas, polihidramnios y nacimiento pretérmino sobrevienen de manera más temprana que en las demás variantes. De hecho, las pacientes afectadas tienen un alto riesgo de aborto espontáneo. En el periodo neonatal suele haber hiponatremia severa, hipocalcemia e hiperaldosteronismo secundario. No obstante, el síndrome de Bartter tipo V es transitorio porque alrededor de las 30 a 33 semanas de gestación las manifestaciones clí-

nicas desaparecen. Se plantea la hipótesis de que la causa de la transitoriedad es un aumento en la sensibilidad de los receptores de vasopresina tipo 2, que permiten se encarguen de la regulación de la expresión de NCC y NKCC2.^{26,27,30,31}

Síndrome de Liddle

El síndrome de Liddle, o pseudohiperaldosteronismo, es una enfermedad causada por mutaciones de ganancia de función en las subunidades α , β y γ del canal de sodio epitelial, caracterizado principalmente por hipertensión resistente a los medicamentos, hipocalcemia, alcalosis metabólica, polidipsia y poliuria. La hipertensión es el rasgo más característico de los pacientes afectados por este síndrome, que se explica por el aumento en la reabsorción de sodio por la ganancia de función del canal de sodio epitelial y el posterior aumento en el volumen. Las concentraciones de renina y aldosterona están disminuidas. La hipocalcemia persistente en estos pacientes se debe al aumento en la secreción de potasio por ROMK en el TCD2 y ducto colector, causado por la reducción en el voltaje transepitelial. La hipocalcemia persistente reduce el potasio en el fluido tubular necesario para el correcto funcionamiento del canal NKCC2 y, en consecuencia, se pierde sodio y potasio en la orina, que se manifiesta como poliuria y polidipsia.^{15,32}

CONCLUSIONES

El primer objetivo de esta revisión fue exponer los aspectos relevantes del mecanismo corporal del potasio. Se detallaron los mecanismos que el organismo pone en marcha para mantener la distribución asimétrica de este catión con mínimas variaciones en la concentración del potasio extracelular. Estos procesos son un magnífico ejemplo de lo complejo que puede llegar a ser el tratamiento del *milieu interieur* referido por Claude Bernard³³ y que, años después, explicó

Cannon,³⁴ quien incorporó el término homeostasis para referirse a ellos. Sin duda que esta revisión no es exhaustiva, por lo que el lector interesado en profundizar tendrá que recurrir a algunas de las excelentes revisiones incluidas en las referencias bibliográficas. El segundo objetivo fue que el clínico tenga un marco de referencia para sistematizar y comprender mejor la fisiopatología de las tubulopatías más frecuentes, partiendo del análisis cuidadoso del perfil hidroelectrolítico de cada caso.

La medicina genómica, cada vez más accesible en la práctica clínica, abre nuevas oportunidades para definir el genotipo responsable de cada una de las tubulopatías. Los autores esperan que esta revisión haya cumplido este objetivo y que los lectores compartan la absoluta fascinación que a muchos ha generado el estudio y comprensión de estos fenómenos biológicos.

REFERENCIAS

1. Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. An integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med* 2015; 373 (1): 60-72. doi. 10.1056/NEJMr1313341.
2. Palmer BF. Regulation of Potassium Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 10 (6): 1050-60. <https://doi.org/10.2215/CJN.08580813>.
3. Palmer BF, Clegg DJ. Physiology and Pathophysiology of Potassium Homeostasis: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* 2019; 74 (5): 682-695. doi. 10.1053/j.ajkd.2019.03.427.
4. Nguyen TQ, Maalouf NM, Sakhaee K, Moe OW. Comparison of Insulin action on glucose versus potassium uptake in humans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (7): 1533-1539. doi. 10.2215/CJN.00750111.
5. Ho K. A critically swift response: Insulin-stimulated potassium and glucose transport in Skeletal Muscle. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6 (7): 1513-16. doi. 10.2215/CJN.04540511.
6. Clausen T. Hormonal and pharmacological modification of plasma potassium homeostasis. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24 (5): 595-605. doi. 10.1111/j.1472-8206.2010.00859.x.
7. Williams ME, Gervino EVR, Landsberg L, Young JB, et al. Catecholamine modulation of rapid potassium shifts during exercise. *N Engl J Med* 1985; 312.13: 823-827.
8. Aronson PS, Giebisch G. Effects of pH on potassium: New explanations for old observations. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (11): 1981-89. doi. 10.1681/ASN.2011040414.
9. Epstein M, Lifschitz MD. Potassium homeostasis and dyskalemias: The respective roles of renal, extrarenal, and gut sensors in potassium handling. *Kidney Int Suppl* 2016; 6 (1): 7-15. doi. 10.1016/j.kisu.2016.01.006.
10. Hunter RW, Bailey MA. Hyperkalemia: Pathophysiology, risk factors and consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: III2-III11. doi. 10.1093/ndt/gfz206.
11. Fahlke C, Fischer M. Physiology and pathophysiology of CIC-K/barttin channels. *Front Physiol* 2010; 1: 1-12. doi. 10.3389/fphys.2010.00155.
12. Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA. Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. *Am J Physiol Ren Physiol* 2011; 301(6). doi. 10.1152/ajprenal.00396.2011.
13. Castañeda-Bueno M, Gamba G. Mechanisms of sodium-chloride cotransporter modulation by angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (5): 516-22. doi. 10.1097/MNH.0b013e32835571a4.
14. Moreno E, de los Heros P, Plata C, et al. Structure-function relationships in the renal NaCl Cotransporter (NCC). Vol 83. 1st ed. Elsevier Inc.; 2019. doi. 10.1016/bs.ctm.2019.01.003.
15. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (10): 1845-54. doi. 10.1681/ASN.2008020225.
16. McDonough AA, Youn JH. Potassium homeostasis: The knowns, the unknowns, and the health benefits. *Physiology* 2017; 32 (2): 100-111. doi. 10.1152/physiol.00022.2016.
17. Pluznick JL, Sansom SC. BK channels in the kidney: Role in K⁺ secretion and localization of molecular components. *Am J Physiol Ren Physiol* 2006; 291 (3). doi. 10.1152/ajprenal.00118.2006.
18. Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, Staub O, et al. Aldosterone paradox: Differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology* 2011; 26 (2): 115-123. doi. 10.1152/physiol.00049.2010.
19. Argaz ER, Chavez-Canales M, Ostrosky-Frid M, et al. Kidney-specific WNK1 isoform (KS-WNK1) is a potent activator of WNK4 and NCC. *Am J Physiol - Ren Physiol* 2018; 315 (3): F734-F745. doi. 10.1152/ajprenal.00145.2018.
20. Berend K. Review of the Diagnostic Evaluation of Normal Anion Gap Metabolic Acidosis. *Kidney Dis* 2017; 3 (4): 149-59. doi. 10.1159/000479279.
21. Berend K, De Vries APJ, Gans ROB. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med*. 2014; 371 (15): 1434-45. doi. 10.1056/NEJMr1003327.
22. Vallés PG, Batlle D. Hypokalemic Distal Renal Tubular Acidosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2018; 25 (4): 303-20. doi. 10.1053/j.ackd.2018.05.003.
23. Santos F, Gil-Peña H, Alvarez-Alvarez S. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29 (2): 206-210. doi. 10.1097/MOP.0000000000000460.
24. Alexander RT, Bitzan M. Renal Tubular Acidosis. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66 (1): 135-57. doi. 10.1016/j.pcl.2018.08.011.



25. Riepe FG. Pseudohypoaldosteronism. Horm Resist Hyper-sensitivity From Genet to Clin Manag 2013; 24: 86-95. doi. 10.1159/000342508.
26. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter syndrome and Gitelman syndrome. Pediatr Clin North Am 2019; 66 (1): 121-34. doi. 10.1016/j.pcl.2018.08.010.
27. Cunha T da S, Heilberg IP. Bartter syndrome: Causes, diagnosis, and treatment. Int J Nephrol Renovasc Dis 2018; 11: 291-301. doi. 10.2147/IJNRD.S155397.
28. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, et al. Inherited salt-losing tubulopathy: An old condition but a new category of tubulopathy. Pediatr Int 2019; 428-437. doi. 10.1111/ped.14089.
29. Seys E, Andrini O, Keck M, et al. Clinical and genetic spectrum of Bartter syndrome type 3. J Am Soc Nephrol 2017; 28 (8): 2540-52. doi. 10.1681/ASN.2016101057.
30. Laghmani K, Beck BB, Yang S Sen, et al. Polyhydramnios, transient antenatal Bartter's syndrome, and MAGED2 mutations. N Engl J Med 2016; 374 (19): 1853-63. doi. 10.1056/NEJMoa1507629.
31. Legrand A, Treard C, Roncelin I, et al. Prevalence of novel MAGED2 mutations in antenatal Bartter syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2018; 13 (2): 242-50. doi. 10.2215/CJN.05670517.
32. Tetti M, Monticone S, Burrello J, et al. Liddle syndrome: Review of the literature and description of a new case. Int J Mol Sci 2018;19(3). doi. 10.3390/ijms19030812.
33. Bernard C. Nouvelle fonction du foie: considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et les animaux. J-B Baillière. Published online 1853.
34. Cannon WW. The Wisdom of the Body. New York, WW Nort & Company, Inc. Published online 1932.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.