

Acidosis metabólica hiperclorémica en trasplante renal con uropatía obstructiva. Un proceso reversible

M. GONZALEZ-MOLINA, M. A. DE FRUTOS, J. L. GUTIERREZ *, J. RAMOS *, P. ARANDA, J. M. MARTINEZ, J. L. MARTINEZ, M. CABELLO y E. LOPEZ DE NOVALES.

* Servicios de Nefrología y Urología.
Ciudad Sanitaria Carlos Haya. Málaga.

RESUMEN

Se presentan 2 enfermos trasplantados de riñón con uropatía obstructiva que desarrollan una acidosis tubular renal distal por defecto de secreción de hidrogeniones. Ambos pacientes fueron intervenidos y en uno de ellos se corrige el defecto de acidificación. Este hecho no ha sido descrito previamente. El otro enfermo no corrige con la cirugía, la acidosis hiperclorémica y su evolución posterior es compatible con rechazo crónico.

Se discuten los factores que intervienen en la acidificación distal y en ambos enfermos se llega al diagnóstico de un defecto de la bomba de hidrogeniones, tras la administración de sulfato hipertónico, bicarbonato y fosfato sódico.

Palabras clave: Acidosis tubular renal. Trasplante renal. Uropatía obstructiva.

HYPERCHLOREMIC METABOLIC ACIDOSIS IN RENAL TRASPLANT PATIENTS. A REVERSIBLE PROCESS

SUMMARY

We present two trasplant patients with Obstructive Uropathy, who developed distal renal tubular acidosis due to secretory defect of hydrogenions. Both patients were operated and one of them, normalised his acidification defect. This fact had not been previously reported. The second patient had a course compatible with chronic rejection and did not normalise his acidification defect.

We discuss the distal acidification mechanism and make the diagnosis of secretory defect of hydrogenions, after the intravenous administration of sodium sulfate, bicarbonate and neutral phosphate.

Key words: Renal tubular acidosis. Renal trasplant. Obstructive uropathy.

INTRODUCCION

La fisiopatología de la acidosis tubular renal (ATR) se conoce gracias a las aportaciones de MORRIS^{1,2}, RODRIGUEZ SORIANO^{3,4}, SELDIN^{5,6}, ARRUDA⁷, etc. Clásicamente se dividió en dos formas según el patrón de bicarbonato en orina. Cuando la excreción fraccional (EF) de bicarbonato, a niveles séricos normales, es inferior al 5 % se habla de ATR distal y si en las mismas condiciones es superior al 15 %, se le llama ATR proximal.

En 1967 se describe por primera vez un enfermo trasplantado de riñón con ATR distal⁸ y en publicaciones de

otros autores⁹⁻¹¹ se pone en relación con rechazo renal crónico.

En contra del concepto que se tenía, de que la ATR distal se debía a una incapacidad de la porción distal de la nefrona para mantener un gradiente de hidrogeniones, HALPERIN¹² demuestra con diuresis de bicarbonato la incapacidad de estos enfermos para elevar la pCO₂ urinaria; ello lo atribuye a un defecto de bomba de secreción de hidrogeniones. Posteriormente BATLLE¹³ divide la ATR, según la respuesta a la administración de sulfato sódico hipertónico, fosfato sódico neutro y bicarbonato sódico, en dos grupos: de secreción (defecto de bomba de protones) y de gradiente (defecto de membrana).

Recientemente BATLLE¹⁴ describe la ATR distal con hiperpotasemia en pacientes con uropatía obstructiva (UO). Nosotros hemos estudiado 2 casos de ATR distal

Recibido 21-II-83.
En forma definitiva 21-III-83.
Aceptado: 7-VII-83.

Correspondencia: Dr. Miguel González-Molina. Paseo de Sancha, 18. Málaga.

con UO sin hiperpotasemia en enfermos trasplantados de riñón; con la peculiaridad, aún no descrita, de que en uno de ellos desaparece la ATR tras corregir la obstrucción de la vía excretora.

MATERIAL Y METODOS

Se estudian 2 enfermos con ATR y 2 pacientes trasplantados de riñón con evolución normal que se toman como control. Ambos grupos siguen la misma pauta de inmunosupresión con azatioprina y prednisona. Desde 3 días previos al estudio no reciben ningún medicamento que interfiera la acidificación urinaria, ni el manejo del sodio y potasio. Siguen la dieta habitual y son estudiados antes y después de la cirugía correctora de su UO. El cultivo de orina previo al estudio es negativo. La orina se obtuvo por vaciamiento espontáneo de la vejiga en un recipiente con aceite mineral y las determinaciones analíticas se efectúan inmediatamente después de obtenida la muestra.

Se mide la EF de bicarbonato (aclaramiento de bicarbonato dividido por aclaramiento de creatinina $\times 100$) para excluir ATR proximal. El amoníaco se mide por el método de CUNNARRO y WEINER¹⁵ y acidez titulable se considera como la cantidad de hidróxido sódico 0,1 N necesario para elevar, en un ml. de orina, el pH hasta un valor igual al de la sangre.

Sulfato sódico: La noche previa cada enfermo recibe por vía oral un mg. de fluorhidrocortisona. A las 9 de la mañana y en ayunas se administran 500 c.c. de sulfato sódico hipertónico al 3,8 % por vía venosa en una hora y se recoge orina basal a los 60, 120, 180 y 240 minutos para medir pH.

Fosfato sódico: Se administra fosfato sódico neutro por vía venosa a un ritmo de 1,5 ml/minuto durante 180 minutos. Previamente se determina el pH en orina y si es inferior al pK del fosfato (6,8) se administra bicarbonato sódico uno molar intravenoso hasta alcanzar un valor similar. Se calcula la diferencia de pCO₂ entre orina y sangre (O-S pCO₂) antes y después de su administración.

Bicarbonato sódico: Se administra bicarbonato sódico uno molar por vía venosa, hasta alcanzar en orina un pH mínimo de 7,6. Se calcula O-S pCO₂ antes y después de alcanzado el nivel indicado.

Casos clínicos

Caso A: R. S. O., mujer de 37 años de edad con historia de episodios de infección urinaria, que es vista por primera vez en nuestro servicio en 1977 y se le diagnostica de insuficiencia renal crónica secundaria a nefropatía por reflujo. A los 7 meses está sintomática de su síndrome urémico e inicia tratamiento con hemodiálisis crónica. Evolucionaba bien, con la única salvedad de padecer una hepatitis Hb_s Ag positivo de la que se recuperó en corto espacio de tiempo, pero continúa siendo portadora del antígeno.

Tras ser binefrectomizada en abril de 1980 recibe un trasplante renal de cadáver. A los 20 días de la intervención presenta un rechazo agudo, y es tratada con tres dosis de un g. de 6-metil-prednisolona con buena respuesta; la creatinina sérica se mantiene en 1,4 mg/dl. hasta noviembre de 1981 que comienza a elevarse hasta alcanzar valores de 2,3 mg/dl., a la vez que el hematocrito desciende hasta un 30 % y presenta una acidosis metabólica hiperclorémica (AMH).

En las urografías se observa estenosis a nivel de la implantación del uréter en vejiga con dilatación de todo el sistema excretor. Se le practica una reimplantación de uréter en vejiga según técnica de Wooddruf, con lo que la función renal y el hematocrito se normalizan y desaparece la AMH. En el acto operatorio se toma biopsia renal, cuyo estudio histológico presenta una muy discreta infiltración celular en el intersticio.

El estudio del eje renina-aldosterona plasmática por radioin-

munoensayo presenta los siguientes resultados: Renina y aldosterona en reposo 1.02 ng/ml/h. y 199 pg/ml. Tras la estimulación con 40 mg. de furosemida por vía oral y deambulación, los valores a las 3 horas son de 10,2 ng/ml/h. y 397 pg/ml., respectivamente. Estos datos se consideran normales en nuestro laboratorio.

Se estudió la respuesta excretora de sodio y potasio durante 3 horas tras la estimulación oral con 80 mg. de furosemida y se obtuvieron los siguientes valores para el sodio: 34 mEq en la primera hora, 23,9 mEq en la segunda y 56,6 mEq para la tercera hora. Los valores de potasio fueron 4,4, 2,1 y 3,9 mEq, respectivamente. Tras la intervención quirúrgica se aplicó el mismo estímulo y los valores para el sodio fueron de 42,2, 86,8 y 41,5 mEq y para el potasio de 3, 6,3 y 7 mEq.

Caso B: A. C. V., varón de 34 años de edad con historia de hematuria recidivante, proteinuria e hipertensión desde los 16 años de edad, que ingresa por primera vez en nuestro servicio en noviembre de 1975 con una creatinina sérica de 2,6 mg/dl. En abril de 1976 se inicia tratamiento con hemodiálisis crónica. En febrero de 1980 se le practica un trasplante renal de cadáver y a los 7 días de la intervención presenta fiebre y disminución de la diuresis. Se diagnostica de fístula vesical y se le opera. En días sucesivos aparece una infección de la herida por *Proteus mirabilis* y *enterococo*. A los 25 días tiene un cuadro similar al descrito previamente y es intervenido de nuevo por fístula vesical. La evolución fue favorable, manteniendo una función renal normal. A los 8 meses la creatinina sérica se eleva hasta 2 mg/dl. y en el estudio urográfico se comprueba una dilatación de cálices y pelvis; el uréter no está dilatado y ofrece un aspecto rígido. Se interpreta que tiene una fibrosis periureteral secundaria a la infección, que engloba al uréter y ocasiona una UO, por lo que es intervenido de nuevo, y ante la imposibilidad de diseccionar el uréter por la intensa fibrosis se realiza nefrectomía izquierda y trasposición del uréter por vía retroperitoneal hasta la fosa iliaca derecha para hacer una anastomosis pelvis-pelvis en el riñón trasplantado. Después de la intervención las imágenes de dilatación del sistema calicial mejoran, aunque no llegan a normalizarse y la creatinina sérica se eleva progresivamente hasta alcanzar valores de 4 mg/dl. y aparece proteinuria importante; datos compatibles con rechazo crónico o recidiva de su nefropatía de base.

Se estudia la respuesta excretora de sodio y potasio con 80 mg. de furosemida por vía oral y los valores en 3 horas fueron de: 14,1, 60,5 y 72,6 mEq y 2,8, 6,5 y 6,6 mEq, respectivamente. Renina basal, 2,28 ng/ml/h.; aldosterona basal, 417 pg/ml., y tras estímulo con 40 mg. de furosemida por vía oral y deambulación de 2,76 ng/ml/h. y 470 pg/ml.

RESULTADOS

La tabla I resume los datos clínicos y bioquímicos de los enfermos con AMH y del grupo control. La creatinina sérica en los pacientes con AMH es de 2,2 y 2,4 mg/dl. antes de la intervención y en el caso A desciende hasta 1,4 mg/dl. después de la corrección quirúrgica de la UO.

Ambos enfermos tienen acidosis metabólica espontánea con pH arterial de 7,30 y 7,32 y bicarbonato sérico de 16,8 y 19,1 mEq/l. La EF de bicarbonato se mide a concentraciones séricas superiores a 22 mEq/l. y son inferiores al 5 %. Las cifras de potasio sérico y de AG son normales.

En la tabla II se describe la respuesta a la sobrecarga de sulfato hipertónico, bicarbonato 1M y fosfato sódico neutro, así como la eliminación basal de amoníaco y AT corregidas al GFR.

Respuesta al sulfato sódico hipertónico. Los sujetos

TABLA I

DATOS CLINICOS Y BIOQUIMICOS DE LOS ENFERMOS TRASPLANTADOS CON ACIDOSIS HIPERCLOREMICA CON UROPATIA OBSTRUCTIVA Y DE ENFERMOS TRASPLANTADOS TOMADOS COMO CONTROL: A a (PACIENTE TRASPLANTADO, DATOS PREVIOS A CIRUGIA). A b (DATOS POSTCIRUGIA). B (PACIENTE CON ACIDOSIS HIPERCLOREMICA SIN RESPUESTA A CIRUGIA). C 1 Y 2 (GRUPO CONTROL). AG (ANION GAP).

Enfermo	Edad	Sexo	Hcto. %	Creatinina mg/dl.	SNa	SK	SCI	SCO ₃ H ⁻	pH arter.	pCO ₂ arter. mmHg	EFCO ₃ H ⁻ %	AG
A	a		30	2,3	142	3,8	114	16,8	7,30	32,8	3,3	11,2
	37	H										
	b		43	1,4	140	4,3	106	23	7,40	33	1	11
B	34	V	37	2,4	142	3,4	110	19,1	7,32	37,5	2,8	12,9
C	1	28	H	40	1,6	140	3,5	108	7,39	36,5	0,05	9,7
	2	48	V	40	1,3	140	5,1	108	7,38	31	0,7	11

TABLA II

EFEECTO DEL SULFATO, FOSFATO Y BICARBONATO SODICOS SOBRE LA ACIDIFICACION URINARIA. O (ORINA). S (SANGRE). Ba. (BASAL). m. (MINUTOS). So (DATOS TRAS SOBRECARGA DE BICARBONATO). AT (ACIDEZ TITULABLE). A a (DATOS PRECIRUGIA). A b (DATOS POSTCIRUGIA)

Enfermo	SO ₄ Na ₂ pH orina	PO ₄ H ₂ Na pCO ₂ O-S mmHg	CO ₃ H Na pCO ₂ O-S mmHg	N H ₄ +	AT				
	Ba.	240 m.	Ba.	180 m.	Ba.	So	μEq/dl. GFR	μEq/dl. GFR	
A	a	6,75	6,5	-9,2	1,8	-7	10	46	55
	b	6,2	5,3	3,2	30,3	4,3	41	35	39
B		6,5	6	2,8	8,3	6	13	20	56
C	1	5,3	—	14,2	41,3	2,5	62,4	12	10
	2	4,6	—	15,5	95,7	7,3	6	6	5,7

control no recibieron sulfato sódico, pues basalmente tienen un pH en orina inferior a 5,5. Los enfermos con AMH no pueden descender su pH urinario por debajo de 5,5 tras la sobrecarga de sulfato sódico y el caso A después de la cirugía correctora lo descende a un valor de 5,3.

Respuesta al bicarbonato sódico. Los resultados se obtienen cuando el pH de la orina es superior a 7,6. La O-S pCO₂ con sobrecarga de bicarbonato es inferior a lo esperado antes de cirugía, mientras que en el caso Ab es de 41 mmHg, lo que indica una buena secreción de H⁺. En los sujetos control la O-S pCO₂ mínima es de 41,3 mmHg.

Respuesta al fosfato sódico neutro. El pH urinario durante la estimulación con fosfato sódico se mantuvo entre 6,7 y 7. En todos los casos el fósforo urinario, tras la sobrecarga, es superior a 15 mM y la O-S pCO₂ se eleva por encima de 37,6 mmHg en los sujetos control, mientras que en los casos con AMH alcanza valores de 10 y 13 mmHg que se corrige en el caso A después de la intervención quirúrgica, hasta alcanzar un valor de 30,3 mmHg.

Los enfermos con AMH tienen valores basales de eliminación en orina de amoníaco y AT elevados.

DISCUSION

La ATR distal se caracteriza por la incapacidad para descender el pH urinario por debajo de 5,5 en presencia de acidosis metabólica. En modelos experimentales y humanos se ha comprobado que son varios los mecanismos por los que se puede afectar la acidificación distal¹⁶. En estos niveles de la nefrona es donde la orina alcanza un pH más bajo y se debe a la interacción de varios factores: bomba de secreción de hidrogeniones, integridad de la membrana celular y efecto de la aldosterona que favorece la reabsorción distal de sodio, con lo que aumenta la electronegatividad intratubular y se estimula la secreción de hidrogeniones y de potasio. La alteración de cualquiera de estos factores produce un defecto de acidificación. Para diferenciar clínicamente estas formas de ATR distal, BATLLE administra sulfato sódico hipertónico, fosfato sódico neutro y bicarbonato sódico. El sulfato es un anión débilmente reabsorbible que aumenta la negatividad eléctrica en la nefrona distal y favorece la secreción de hidrogeniones, si se mantiene intacta la bomba de protones. Nuestros enfermos alcanzan un pH en orina de 6,5 y 6 tras su administración, lo que

indica la presencia de un defecto de bomba de hidrogeniones. Después de corregida la UO, uno de ellos normaliza la respuesta al sulfato, descendiendo el pH urinario hasta un mínimo de 5,3.

El fosfato sódico en sujetos normales con pH urinario próximo a su pK capta en orina iones hidrógeno que posteriormente los secreta para que reaccionen con el ion bicarbonato; la deshidratación de éste hace que la pCO₂ urinaria se eleve. Pacientes con defecto de secreción de hidrogeniones no elevan la pCO₂ en orina.

Recientemente, se ha descrito¹⁴ la ATR distal con hiperpotasemia en la UO. Estos enfermos tienen niveles normales de aldosterona y BATLLE^{14,16} considera en ellos la siguiente secuencia fisiopatológica: La reabsorción de sodio en la nefrona distal aumenta la electronegatividad luminal y favorece el movimiento del ion hidrógeno hacia la luz tubular. Un defecto de reabsorción de sodio provoca una disminución de la diferencia de potencial transluminal y secundariamente una menor secreción de hidrógeno, pues aunque éste puede ser secretado independientemente de la carga electronegativa de la luz tubular, la diferencia de potencial favorece su secreción. A esa forma de acidosis la llama voltaje dependiente y tiene su modelo experimental en la administración de amiloride^{17,19}.

Nuestros enfermos presentan los datos típicos de una ATR distal por defecto de bomba de hidrogeniones: pH de orina superior a 5,5 tras sobrecarga de sulfato sódico, O-S pCO₂ por debajo de lo esperado en la estimulación con bicarbonato y fosfato sódico y una EF de bicarbonato inferior al 5 % a niveles séricos superiores a 22 mEq/l. Aunque ambos tienen una UO presentan rasgos distintos a los casos publicados por BATLLE: Son normopotasémicos y el origen de la ATR distal es un defecto de la bomba de hidrogeniones. Tienen la originalidad de añadir una nueva etiología de ATR distal en trasplante renal y de demostrar que la ATR distal de la UO desaparece si quirúrgicamente se corrige el defecto de la vía excretora. Hasta ahora se han descrito enfermos trasplantados de riñón con ATR proximal, distal y formas incompletas de ésta²⁰. La ATR proximal tiene lugar en las primeras fechas que siguen al trasplante y suele remitir espontáneamente. Nosotros estudiamos 4 casos de esta forma de ATR que normalizaron el Tm de bicarbonato en un tiempo inferior a 2 meses (no publicados); este defecto tubular proximal se ha relacionado con el daño isquémico previo al trasplante y con niveles de PTH elevados y mantenidos de forma prolongada. La ATR distal, aunque hay casos muy aislados en las primeras fases postrasplante que pueden ceder espontáneamente, se asocia con rechazo crónico. Sólo hay 6 enfermos trasplantados publicados¹¹ en los que se estudia la fisiopatología de la ATR distal con el estímulo de sulfato, bicarbonato y fosfato sódico; 5 eran por defecto de bomba de hidrogeniones y uno por hipoadosteronismo. La determinación de la pCO₂ en orina como índice de acidificación distal, tras el

estímulo con bicarbonato, ha sido muy debatida, pero el trabajo de DUBOSE²¹ clarifica los hechos al demostrar que el aumento de la pCO₂ urinaria durante la alcalinización de la orina se debe a la secreción de hidrogeniones.

De los casos presentados se deduce que es posible en la ATR distal por UO una fisiopatología distinta a la señalada previamente, que el defecto puede ser reversible y que la persistencia de la ATR distal después de corregida la UO tiene un peor pronóstico porque significa la presencia de lesiones histológicas irreversibles secundarias a UO o a rechazo crónico.

BIBLIOGRAFIA

- MORRIS, R. C. Jr.: «Renal tubular acidosis: mechanisms, classification and implications». *N. Engl. J. Med.*, 28: 1405-1413, 1969.
- MORRIS, R. C. Jr.: «Renal tubular acidosis». *N. Engl. J. Med.*, 304: 418-420, 1981.
- RODRIGUEZ-SORIANO, J. y EDELMANN, C. M. Jr.: «Renal tubular acidosis». *Ann. Rev. Med.*, 20: 363-382, 1969.
- SORIANO, J. R.; BOLCHIS, H., y EDELMANN, C. M. Jr.: «Bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in children with renal tubular acidosis». *J. Pediat.*, 71: 802-813, 1967.
- SELDIN, D. W.; RECTOR, F. C. Jr.; PORTWOOD, R., y CARTER, N.: «Pathogenesis of hyperchloremic acidosis in renal tubular acidosis». Proc. 1 st Int. Congr. Nephrol. Geneve-Evian, p. 725, 1960, 1961.
- SELDIN, D. W., y WILSON, J. D.: «Renal tubular acidosis». En: *The Metabolic basis of Inherited Diseases*, editada por Stambury, J. B.; Wyngarden, J.; Fredericson, D. S. New York, Mc Graw Hill Book Co., pp. 1548-1566, 1971.
- ARRUDA, J. A. L., y KURTZMAN, N. A.: «Mechanims and classification of deranged distal urinary acidification». *Am. J. Physiol.*, 239: F 515-523, 1980.
- MASSRY, S. G.; PREUSS, H. G.; MAHER, J. F., y SCHREINER, G. E.: «Renal tubular acidosis after cadaver Kidney homotransplantation». *Am. J. Med.*, 42: 284-292, 1967.
- WILSON, D. R., y SIDDIQUI, A. A.: «Renal tubular acidosis after Kidney transplantation. Natural history and significance». *Ann. Intern. Med.*, 79: 352-359, 1973.
- MOOKERJEE, B.; GAULT, M. H., y DOSSETOR, J. B.: «Hyperchloremic acidosis in early diagnosis of renal allograft rejection». *Ann. Intern. Med.*, 71: 47-57, 1969.
- BATLLE, D. C.; MOZES, M.; MANALIGOD, J.; ARRUDA, J. A. L., y KURTZMAN, N. A.: «The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis associated with kidney transplantation». *Am. J. Med.*, 70: 786-796, 1981.
- HALPERIN, M. L.; GOLDSTEIN, M. B.; HAIG, A.; JOHNSON, M. D., y STINABAUGH, B. J.: «Studies on the pathogenesis of type I (distal) and renal tubular acidosis as revealed by the urinary pCO₂ tensions». *J. Clin. Invest.*, 53: 669-677, 1974.
- BATLLE, D. C.; MOZES, M. F.; MALINAGOD, J.; ARRUDA, J. A. L., y KURTZMAN, N. A.: «The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis with renal transplant chronic rejection». *Kidney Int.*, 16: 940, 1979.
- BATLLE, D. C.; ARRUDA, J. A. L., y KURTZMAN, N. A.: «Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy». *N. Engl. J. Med.*, 304: 373-380, 1981.
- CUNNARRO, J. A., y WEINER, M. W.: «A comparison of methods for measuring urinary ammonium». *Kidney Int.*, 5: 303-305, 1974.
- BATLLE, D. C.; SEHY, T.; ROSEMAN, M.; ARRUDA, J. A. L., y KURTZMAN, N. A.: «The clinical and pathophysiological spectrum of acquired distal renal tubular acidosis». *Kidney Int.*, 20: 389-396, 1981.
- KURTZMAN, N. A.: «Short-circuit renal tubular acidosis». *J. Lab. Clin. Med.*, 95: 633-635, 1980.
- HULTER, H. N.; LICHT, J. H.; GLYNN, R. D., y SEBASTIAN, A.: «Pathophysiology of chronic renal tubular acidosis induced by administration of amiloride». *J. Lab. Clin. Med.*, 95: 637-680, 1980.
- ARRUDA, J. A. L.; SUBBARAYUDU, K.; DYTOKO, G.; MOLA, R., y KURTZMAN, N. A.: «Voltage dependent distal acidification defect induced by amiloride». *J. Lab. Clin. Med.*, 95: 407-416, 1980.
- BETTER, O. S.; CHAIMOWITZ, C., y NAVEH, Y.: «Syndrome of incomplete renal tubular acidosis after cadaver Kidney transplantation». *Ann. Intern. Med.*, 71: 39-46, 1969.
- DUBOSE, T. D. 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: 145-156, 1982.