

Mecanismos y clasificación de la acidosis tubular renal

R. Peces, J. Arrieta y D. C. Batlle

Section of Nephrology and Hypertension.
Northwestern University Medical School.
Chicago, Il., U.S.A.

La acidosis tubular renal (ATR) distal o tipo I se caracteriza por la incapacidad de reducir el pH urinario por debajo de 5,5, aun cuando exista una acidosis metabólica^{1,2}. El síndrome se caracteriza por una acidosis metabólica hiperclorémica, generalmente asociada a hipopotasemia. Algunos pacientes tienen defectos de la acidificación tan sutiles que no se manifiestan por acidosis metabólica hiperclorémica en situación basal (formas incompletas de ATR). Los pacientes con grandes pérdidas urinarias de bicarbonato, pero capaces de bajar el pH de la orina por debajo de 5,5 cuando el bicarbonato plasmático desciende a un nivel crítico, se incluyen como ATR proximal o tipo II³. Algunos niños con incapacidad para bajar el pH urinario durante la acidosis metabólica tienen además grandes pérdidas urinarias de bicarbonato y se designan como ATR tipo III. La pérdida de bicarbonato en estos niños parece ser transitoria, quizá como resultado de inmadurez funcional del túbulo proximal, y el trastorno puede considerarse como una variante de ATR distal en la infancia (tabla I).

Tabla I. Tipos generales de acidosis de origen renal primario

Acidosis urémica.
ATR distal (clásica o tipo I).
ATR proximal (pérdida de bicarbonato o tipo II).
ATR distal con pérdida de bicarbonato (tipo III).
ATR hiperpotasémica asociada con déficit de aldosterona (tipo IV).
Formas hiperpotasémicas de ATR distal no causadas primariamente por déficit de aldosterona.

En adultos, la acidosis metabólica hiperclorémica, a menudo, se asocia con hiperpotasemia y déficit de aldosterona (ATR tipo IV)^{4,5}. Estos pacientes presentan insuficiencia renal moderada, secundaria a una nefropatía tubulointersticial, y muchos tienen diabetes mellitus. En estos

casos, la capacidad para bajar el pH urinario por debajo de 5,5 durante la acidosis está conservada y el aclaramiento renal de potasio está reducido, lo que origina hiperpotasemia. La aldosterona plasmática suele estar baja, pero puede ser normal o incluso alta, con resistencia renal a su acción. En los niños se han descrito casos de resistencia renal (pseudohipoaldosteronismo) y déficit de aldosterona asociados a endocrinopatías complejas con disfunciones múltiples de las suprarrenales^{6,7}.

Los diferentes tipos y subtipos de ATR se presentan con distinta frecuencia en niños y en adultos. La mayoría de los estudios de caracterización mecanicista han sido realizados en adultos, lo que produce ciertas dificultades a la hora de valorar los casos pediátricos. La identificación y clasificación de los tipos de ATR se discute a continuación, desde un punto de vista mecanicista, teniendo en cuenta el segmento de la nefrona que es responsable del defecto de acidificación⁸.

Acidosis tubular renal proximal

En los pacientes con ATR proximal una gran fracción de la carga de bicarbonato filtrada es excretada cuando la concentración de bicarbonato plasmático es normal. En contraste, cuando la concentración de bicarbonato en plasma está por debajo del umbral renal, la orina está virtualmente libre de bicarbonato y alcanza un pH inferior a 5,5. La pCO₂ en orina alcalina también aumenta normalmente (más de 70 mmHg), sugiriendo que la secreción de hidrogeniones en el túbulo colector es normal^{2,9}.

La naturaleza íntima del defecto en el transporte de bicarbonato se desconoce. La reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal está, en su mayor parte, mediada por el intercambiador Na⁺/H⁺. En los pacientes con ATR proximal, la reabsorción proximal de sodio y agua está disminuida, lo cual estaría de acuerdo con la inhibición del intercambio Na⁺/H⁺. Sin embargo, en ningún modelo experimental se ha podido caracterizar una alteración primaria de dicho intercambiador. Otra posibilidad es que el síndrome de ATR proximal aislada pudiera estar causado por un déficit de actividad de la anhidrasa carbónica situada en la parte luminal del túbulo proximal. Los pa-

Correspondencia: Dr. R. Peces.
Servicio de Nefrología.
Hospital Covadonga.
Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo.

cientes con ATR aislada presentan muchos de los hallazgos que se observan en los sujetos a los que se administran inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como la acetazolamida. En familias con una forma enzimáticamente inactiva de anhidrasa carbónica B en los hematíes se han descrito manifestaciones no sólo de ATR proximal, sino también distal, lo que sugiere una deficiencia de la enzima citosólica renal.

El aumento de la llegada de Na^+ y HCO_3^- a la nefrona distal favorece la secreción distal de potasio. La pérdida de bicarbonato sódico produce también depleción de volumen y origina un hiperaldosteronismo secundario que incrementa aún más la secreción distal de potasio. Por este motivo, la terapia con bicarbonato sódico en estos pacientes agrava la hipopotasemia debido al efecto potasiúrico del bicarbonato. En la tabla II se resumen los hallazgos típicos de la acidificación urinaria en la ATR proximal y distal^{8, 10}.

Clasificación y caracterización de los subtipos de acidosis tubular proximal distal

El túbulo colector es el principal segmento de la nefrona distal para la acidificación urinaria. La reabsorción activa de sodio en el segmento cortical del túbulo colector genera un potencial eléctrico (negativo en la luz) que favorece la secreción de H^+ y potasio. En contraste, en el túbulo colector medular la secreción de H^+ no parece estar influenciada por el transporte de sodio y se acompaña de secreción de cloro. Ambos segmentos de la nefrona son sensibles al estímulo mineralcorticoide, que aumenta la secreción de H^+ por efecto directo y, además, indirectamente al incrementar la reabsorción activa de sodio en el túbulo colector medular.

La valoración clínica de la función acidificante del túbulo colector es, hasta cierto punto, posible utilizando maniobras que estimulan la secreción de protones en este segmento nefronal. La acidificación con cloruro amónico proporciona un estímulo que no es selectivo, ya que la acidemia incrementa la acidificación a través de toda la nefrona distal. La secreción de H^+ en el segmento colector medular es independiente del sodio. La furosemida, por aumentar la llegada de Na^+ y Cl^- al túbulo colector, así como el sulfato sódico por aumentar el potencial electronegativo en la luz tubular, producen un aumento de la secreción de H^+ . En la tabla III se presenta la clasificación de la ATR distal basada en las alteraciones de los mecanismos celulares de acidificación urinaria. Algunos mecanismos están representados por entidades clínicas relativamente bien definidas, mientras que otros son teóricos^{5, 11, 12, 17}.

Defectos de la permeabilidad

El túbulo colector tiene la propiedad de secretar H^+ contra un gradiente transepitelial de hasta una concentración de H^+ mil veces mayor en el líquido tubular que en el

lado basolateral. La existencia de un defecto en la permeabilidad de la membrana puede permitir la retrodifusión de H^+ y la pérdida de potasio. Por este mecanismo se explica la ATR distal hipokaliémica producida por la administración de anfotericina B. En estos pacientes, el pH urinario es superior a 5,5, a pesar de la acidosis. La retrodifusión es más evidente cuando la orina tubular es ácida. La creación de un elevado gradiente eléctrico transtubular, por la administración de sulfato sódico o furosemida, puede atenuar la retrodifusión de H^+ y permitir bajar el pH de la orina hasta valores normales. La retrodifusión de H^+ también se minimiza cuando la orina se hace altamente alcalina, de manera que la pCO_2 urinaria aumenta normalmente (más de 70 mmHg) tras la infusión de bicarbonato sódico. Este es un rasgo peculiar y diagnóstico de este tipo de defecto tubular de acidificación^{13, 14}.

Defectos secretores

Bajo este término se considera cualquier alteración que empeora la acidificación en el túbulo colector, interfiriendo primariamente con la secreción activa de H^+ . La existencia de ATR distal de tipo secretor está bien caracterizada en pacientes con diferentes enfermedades, unas adquiridas, otras genéticamente determinadas, asociadas o no a anomalías estructurales (por ejemplo, riñón en esponja), y otras mediadas inmunológicamente (por ejemplo, nefropatía del rechazo crónico) o causadas por alteración del metabolismo celular. En todas ellas, la bomba secretora de protones se supone que está alterada^{11, 12, 14}.

Los pacientes con ATR distal de tipo secretor con frecuencia desarrollan hipopotasemia, como consecuencia del hiperaldosteronismo secundario, y un rápido intercambio de sodio por potasio en la nefrona distal. El pH urinario no puede descender por debajo de 5,5 durante la acidosis espontánea o después de una sobrecarga ácida y la tasa de excreción ácida está disminuida. La pCO_2 urinaria no aumenta normalmente tras una sobrecarga de bicarbonato, reflejando que la tasa de secreción de H^+ en el túbulo colector está disminuida. La administración de fosfato sódico neutro tampoco es capaz de elevar normalmente la pCO_2 urinaria. La infusión de sulfato sódico, generalmente, no consigue bajar el pH de la orina por debajo de 5,5. Algunos pacientes con ATR distal pueden descender el pH urinario por debajo de 5,3 y aumentar la excreción de potasio tras furosemida o sulfato sódico. En estos casos, el defecto de la acidificación distal parece estar localizado en el túbulo colector medular¹⁸.

Defectos dependientes de la tasa de secreción

Existen una variedad de defectos que tienen en común una reducción en la tasa de secreción de H^+ en el túbulo colector como consecuencia de distintas alteraciones: disminución de la disponibilidad de H^+ intracelular, fracaso en el mantenimiento de un gradiente eléctrico transtubular adecuado (defectos dependientes de voltaje), déficit de aldosterona y resistencia a la aldosterona^{4, 5, 11, 15, 16, 19}.

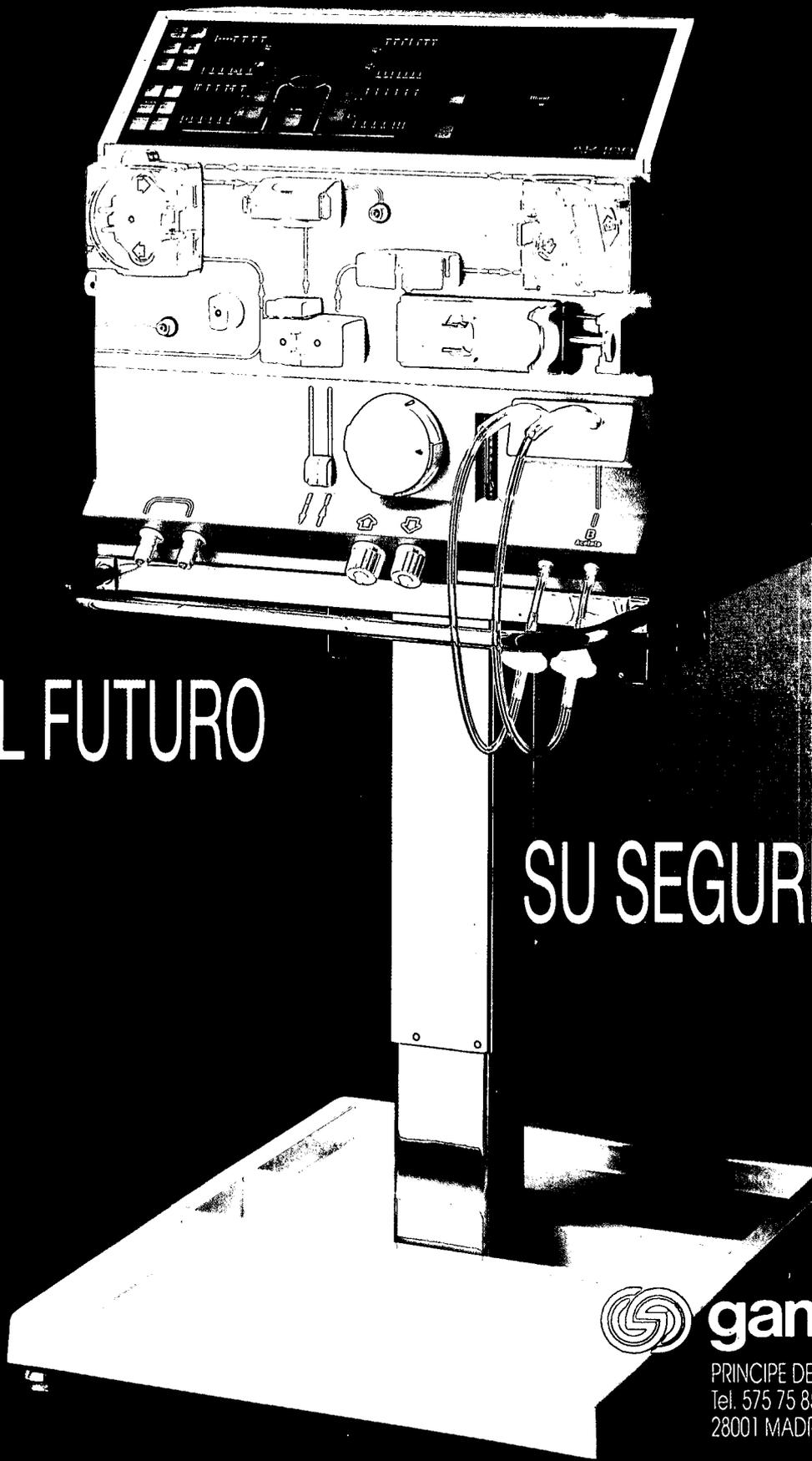
TENSOGRADAL 20 mg

NITRENDIPINO

Calcioantagonista específico
para la hipertensión arterial.

DESCRIPCIÓN: Nitrendipino (TENSOGRADAL), pertenece a un nuevo grupo de sustancias, las dihidropiridinas, cuyo mecanismo de acción reside en la inhibición del flujo de calcio a la célula. Ejerce un efecto especial sobre los vasos sanguíneos disminuyendo las resistencias periféricas, lo que da lugar a vasodilatación. Este efecto se traduce en la clínica por una reducción de la presión sanguínea que perdura generalmente 24 horas, lo que hace posible una administración única diaria. **COMPOSICIÓN por comprimido:** Nitrendipino (D.C.I.).....20 mg. Excipiente, c.s. **INDICACIONES:** Hipertensión arterial. **POSOLÓGIA:** El tratamiento debería ajustarse individualmente, de acuerdo con la gravedad de la afección. Se recomienda iniciar el tratamiento con 1/2 comprimido diario de TENSOGRADAL 20 mg. (=10mg.). Si el tratamiento resulta insuficiente puede aumentarse la dosis a 1 comprimido de TENSOGRADAL 20 mg. En los pacientes con trastornos hepáticos crónicos o con insuficiencia renal, la degradación y la eliminación del principio activo están retardadas. Es necesario por tanto adaptar la posología a estas circunstancias, recomendándose iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg. al día. **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN:** En general el comprimido se ingiere sin masticar con ayuda de un poco de líquido, preferentemente por la mañana después del desayuno. **PRECAUCIONES:** El tratamiento de la hipertensión con este fármaco requiere un control médico regular. Al inicio del tratamiento con este medicamento, pueden aparecer síntomas de fatiga, mareos, etc. (ver efectos secundarios). Por tanto es conveniente que no se realicen tareas que requieran especial atención (conducir automóviles, manejar maquinaria peligrosa, etc.) hasta que la respuesta al medicamento sea satisfactoria. El riesgo que supone la ingestión de bebidas alcohólicas en la conducción de automóviles, etc., está aumentando cuando se toma conjuntamente con este medicamento. **EFFECTOS SECUNDARIOS:** Son muy escasos y aparecen más bien al comienzo del tratamiento, siendo por regla general leves. Pueden presentarse: dolores de cabeza, rubefacción facial (flush) o sensación de calor. Estas manifestaciones son casi siempre inocuas y aparecen como consecuencia de una vasodilatación. En casos aislados pueden observarse náuseas, mareos, cansancio, reacciones cutáneas o palpitaciones, así como edema de piernas. Como ocurre con otras sustancias vasoactivas, pueden presentarse excepcionalmente, dolores en el pecho por lo general, 15-30 minutos después de la administración de TENSOGRADAL 20 mg. Los pacientes que experimenten este efecto deben consultar a su médico. **CONTRAINDICACIONES:** No se administrará durante el embarazo. No existe experiencia sobre su empleo durante el período de lactancia. **INTERACCIONES:** El efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. puede intensificarse con otros medicamentos hipotensores, como por ej. los bloqueadores de los B-receptores. Las contraindicaciones y medidas de precaución válidas para estos medicamentos deben tenerse en cuenta. La administración de glucósidos cardíacos puede comenzarse o seguirse durante el tratamiento con TENSOGRADAL 20 mg., en algunos casos pueden observarse niveles plasmáticos elevados de glucósidos. La administración de otros antagonistas del calcio (por ej. nifedipina), pueden intensificar el efecto hipotensor de TENSOGRADAL 20 mg. **INTOXICACIÓN Y SU TRATAMIENTO:** En caso de sobredosificación debe recurrirse a las medidas habituales de tratamiento sintomático, lavado y aspiración gástrica, noradrenalina para la hipotensión, atropina si hay bradicardia y fluidoterapia y aspiración asistida, si es necesario. **DISPENSAIÓN:** Con receta médica. **PRESENTACIÓN:** Envase de 30 comprimidos ranurados P.V.P(IVA) 4.299 ptas.

AK 100



EL FUTURO

SU SEGURIDAD



gambro s.a.

PRINCIPE DE VERGARA, 43 - 2ª
Tel. 575 75 85
28001 MADRID

— Acidosis tubular proximal dependiente del voltaje

Los ejemplos de defectos dependientes de voltaje debidos a una alteración aislada del transporte de sodio se reducen al litio y a las drogas, como el amiloride y el triamterene, que bloquean primariamente el transporte de sodio apical. Los pacientes tratados crónicamente con litio tienen un patrón de acidificación urinaria caracterizado por incapacidad para aumentar la $p\text{CO}_2$ urinaria en orina alcalina, pero mantienen la capacidad para bajar el pH de la orina tras la administración de cloruro amónico¹⁷. El trastorno se produce porque la presencia de litio en la luz del túbulo colector cortical impide la formación de un voltaje transtubular normal (negativo en la luz).

Hay pacientes con ATR hiperpotasémica en los que la administración de furosemida o sulfato sódico no consigue descender el pH urinario por debajo de 5,5. Además, la respuesta potasiúrica a estos agentes está bloqueada. Estos hallazgos sugieren que la secreción de H^+ y K^+ dependiente de voltaje (dependiente de sodio) en el túbulo colector cortical está alterada. Este patrón puede explicarse por la existencia de un defecto aislado dependiente del voltaje a nivel del túbulo colector cortical, tal y como se ve en los sujetos normales a los que se administra amiloride. Los pacientes con ATR distal hiperpotasémica, además del defecto dependiente de voltaje en el túbulo colector cortical, tienen probablemente un defecto de la bomba de protones que afecta a todo el túbulo colector. Estos pacientes, además de la acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica, tienen tendencia a la pérdida de sal, lo que refleja una alteración del transporte de sodio. Algunos pueden presentar pérdida de sodio cuando el contenido de sal en la dieta es normal, mientras que otros sólo la manifiestan cuando se les restringe la sal. Una consecuencia de la pérdida de sal es el deterioro funcional del filtrado glomerular. Aunque la inhibición del transporte de sodio en el túbulo colector cortical disminuya la tasa de secreción de H^+ , este efecto podría compensarse por un aumento de la secreción de H^+ en el túbulo colector medular, que es un segmento con mayor capacidad de acidificación urinaria. Por el contrario, y a diferencia de los sujetos tratados con amiloride o litio, estos pacientes desarrollan una acidosis metabólica profunda, lo que sugiere una alteración más difusa de la acidificación en el túbulo colector, probablemente un defecto secretor de la bomba de protones que afecta a la totalidad del túbulo colector.

— Déficit selectivo de aldosterona

La secreción de H^+ en el túbulo colector es estimulada por la aldosterona y se encuentra reducida en su ausencia. La acidosis metabólica hiperpotasémica asociada con el déficit selectivo de aldosterona es la forma más común de ATR del adulto. Es también la causa más frecuente de hiperpotasemia entre los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Muchos de estos pacientes tienen evidencia de una nefropatía tubulointersticial⁵. La orina es adecuadamente ácida ($\text{pH} = 5,0-5,5$) durante la acidosis

metabólica, pero la tasa de excreción de amonio está reducida. La $p\text{CO}_2$ en la orina altamente alcalina está reducida. El déficit de aldosterona da lugar a hiperpotasemia que, a su vez, también inhibe la excreción de amonio. Al corregir la hiperpotasemia, la excreción de ácido aumenta, mejorando la acidosis⁴.

— ATR asociada con resistencia a la aldosterona

Algunos pacientes presentan una acidosis metabólica hiperclorémica e hiperpotasémica sin déficit de aldosterona y con filtrado glomerular normal. Hay dos cuadros clínicos que se incluyen bajo esta definición. Uno es el síndrome de pseudohipoaldosteronismo clásico de la infancia, que se caracteriza por pérdida de sal e hipotensión. En estos pacientes, los niveles circulantes de aldosterona se encuentran muy elevados. Por lo demás, las manifestaciones del defecto de la acidificación que se asocian con la resistencia a la aldosterona, aunque no bien descritas, deberían ser idénticas a las que se observan en el déficit de aldosterona.

El otro cuadro clínico es un síndrome raro caracterizado por una acidosis resistente a la aldosterona con hiperpotasemia, acompañada de retención de sal e hipertensión (síndrome del cortocircuito de cloro o síndrome de Gordon). En este síndrome se cree que la anomalía primaria es un defecto tubular caracterizado por aumento de la reabsorción de cloro en la nefrona distal. Esto da lugar a un aumento en la reabsorción de sodio, expansión del volumen circulante e hipertensión con renina baja. El incremento en el transporte de cloro limita la formación del voltaje necesario para la secreción de potasio e hidrogeniones dependiente de sodio y mineralocorticoides. La hiperpotasemia y la acidosis metabólica pueden corregirse por restricción de sodio o por la administración de diuréticos tiazídicos⁷.

Disminución de la disponibilidad de tampones urinarios

La tasa de secreción de H^+ por el túbulo colector es mayor cuando el líquido tubular es alcalino que cuando es ácido. En ausencia de tampones para H^+ , el líquido tubular se acidifica rápidamente y la bomba de H^+ inhibe su propia tasa de transporte por el gradiente de pH que genera. En términos cuantitativos, el amonio es el tampón urinario más importante. Los procesos que originen disminución de la producción de amonio, tales como la insuficiencia renal avanzada, la hiperpotasemia y el déficit de aldosterona, dan lugar a disminución en la excreción de H^+ . Esta situación también se produce cuando los riñones están hipoperfundidos. La depleción de fosfatos, además de disminuir la formación de acidez titulable, también interfiere con la excreción de amonio.

Hallazgos generales de las acidosis tubulares renales

En la tabla II se resumen los patrones de acidificación urinaria y las manifestaciones clínicas y bioquímicas de los

Tabla II. Hallazgos generales de las acidosis tubulares renales

Hallazgos	Acidosis tubular renal proximal	Acidosis tubular renal distal	
		Hipotasémica o normopotasémica	Hiperpotasémica
Acidosis metabólica hiperclorémica	Presente	Presente	Presente
Potasio sérico.....	Suele estar bajo	Bajo o normal	Aumentado
Fosfato, ácido úrico sérico.....	Suele estar bajo	Normal	Normal
Glucosuria, aminoaciduria, hiperfosfaturia, hiperuricosuria	Común	Ausente	Ausente
Excreción fraccional de HCO ₃ a concentración normal de HCO ₃ en plasma	>15 %	<5 %	5 %
Máxima reducción del pH urinario durante la acidosis.....	<5,5	>5,5	>5,5
Excreción ácida neta en acidosis.....	Baja a pH urinario >6. Normal a pH <5,5	Baja	Baja
Excreción urinaria de potasio.....	Aumentada	Aumentada	Baja
Excreción urinaria de calcio.....	Normal	Aumentada	Disminuida
Excreción urinaria de citrato.....	Normal	Baja	Desconocida
Nefrocalcinosis y litiasis renal.....	Rara	Común	Rara
Enfermedad ósea.....	Común	Infrecuente	Desconocida
Retraso del crecimiento.....	Común	Común	Infrecuente

principales tipos de ATR. La ATR proximal como anomalía aislada del transporte de bicarbonato sólo se presenta en niños, con predominio en el varón. La presentación más habitual, tanto en niños como en adultos, es la de un defecto generalizado del transporte en el túbulo proximal con pérdida renal de glucosa, fosfato, ácido úrico y aminoácidos (el llamado síndrome de Fanconi).

Los síntomas de hipopotasemia, tales como debilidad muscular, parestesias, poliuria y sed, pueden dominar el cuadro clínico en ambos tipos de ATR, proximal y distal.

La presencia de nefrocalcinosis, a veces, es un hallazgo incidental, y otras veces una litiasis renal puede ser la presentación inicial de una ATR distal.

Habitualmente, los tipos hiperpotasémicos de ATR distal se presentan en los pacientes con nefropatías intersticiales en las cuales el filtrado glomerular está reducido.

Enfermedad ósea

Hasta hace poco tiempo se pensaba que las anomalías esqueléticas eran raras en los pacientes con ATR proximal y relativamente frecuentes en la ATR distal. Sin embargo, este punto de vista parece haber cambiado en los últimos años, estimándose que la prevalencia de alteraciones radiológicas del esqueleto es muy baja en la ATR distal en contraste con una mayor frecuencia en la ATR proximal. Es posible que la menor incidencia actual de enfermedad ósea en los pacientes con ATR distal esté en relación con un diagnóstico y un tratamiento alcalino más precoces e intensivos de la enfermedad^{20, 21}.

Las lesiones radiológicas consisten en osteopenia o raquitismo (osteomalacia en los adultos). En los pacientes con ATR proximal, la enfermedad ósea está en relación con hipofosfatemia y déficit de vitamina D. La acidosis metabólica suprime la 1-alfa-hidroxilasa en el túbulo contomeado proximal al inhibir la adenilatociclase PTH-dependiente. Sin embargo, el daño estructural *per se* en el túbulo proximal puede interferir con la formación de 1,25

(OH)2D3 sin necesidad de invocar un efecto de la acidosis metabólica. En los pacientes con síndrome de Fanconi y ATR proximal, la enfermedad ósea mejora con el tratamiento con vitamina D. Además, existe desmineralización ósea resultante de la liberación del carbonato cálcico del hueso al neutralizar el exceso de hidrogeniones.

Nefrolitiasis

En los pacientes con ATR distal en su forma clásica es frecuente la litiasis renal y la nefrocalcinosis. Esto contrasta con la ATR proximal en la que la hiper calciuria, la litiasis renal y la nefrocalcinosis son raras. La ATR proximal generalmente es una enfermedad de la infancia y puede desaparecer con el tiempo. La corta duración de la enfermedad puede explicar la ausencia de nefrolitiasis y nefrocalcinosis en estos pacientes. Sin embargo, el principal determinante del desarrollo de litiasis y nefrocalcinosis es la presencia de hiper calciuria, que es un hallazgo frecuente en los pacientes con ATR distal, mientras que es rara en la ATR proximal. En los niños con ATR distal, el principal determinante de la hiper calciuria es el grado de acidemia, ya que cuanto más bajo esté el bicarbonato en plasma, mayor es la excreción del calcio, y cuando el bicarbonato es superior a 21 mEq/l la calciuria está en un rango normal.

Si la acidosis fuese el único determinante de la hiper calciuria, los pacientes con ATR proximal también deberían tener aumentada la excreción del calcio, lo cual no es el caso. Es posible que esto no ocurra debido al aumento de la llegada distal de bicarbonato, que incrementa la reabsorción de calcio a este nivel^{8, 20, 22}.

Otro factor que puede contar en las diferencias de excreción de calcio entre los pacientes con ATR proximal y distal puede estar en relación con diferencias en la excreción urinaria de citrato, la cual está marcadamente disminuida en los pacientes con ATR distal. El citrato interfiere con la precipitación en la orina de sales de calcio al for-

Tabla III. Clasificación mecanicista de la acidosis tubular renal

Tipo	Ejemplo	pH urinario		pCO ₂ en orina		
		Acidosis/Furosemida o SO ₄ Na ₂		Bicarbonato	Fosfato	K en plasma
I. Defectos de la permeabilidad						
A. Retrodifusión de H ⁺	Anfotericina B	>5,5	<5,3	>70	>70	Bajo o normal
B. Secreción de bicarbonato	Desconocido	>5,5	>5,5	>70	>70	Bajo o normal
II. Defectos secretores						
A. Fallo difuso de la bomba de protones	Rechazo crónico	>5,5	>5,5	<55	<55	Normal o bajo
B. Fallo de la bomba de protones medular	Nefrocalcinosis	>5,5	<5,3	<55	>70	Normal o bajo
C. Fallo difuso de la bomba de protones más alteración del transporte de Na y la secreción de K	Uropatía obstructiva	>5,5	>5,5	<55	<55	Aumentado
III. Defectos dependientes de la tasa						
A. Dependiente del voltaje						
1. Alteración primaria del transporte de Na	Amiloride	>5,5	>5,5	<55	<55	Aumentado
2. Alteración secundaria del transporte de Na	Litio	<5,5	>5,5	<55	>70	Normal
3. Aumento del transporte de cloro	Cortocircuito del Cl ⁻	<5,5	<5,2	?	>70	Aumentado
B. Déficit de aldosterona	Pseudohipoaldosteronismo tipo I	<5,5	<5,3	?	>70	Aumentado
C. Resistencia a la aldosterona.....						
1. Sin pérdida de sal	Enfermedad tubulointersticial	<5,5	<5,3	?	>70	Aumentado
2. Con pérdida de sal	Pseudohipoaldosteronismo tipo II	<5,5	<5,3	?	>70	Aumentado
IV. Disminución de tampones urinarios						
A. Disminución de la amoniogénesis.	Hiperkaliemia	<5,5	<5,5	>70	>70	Aumentado
B. Disminución de la llegada de amonio al túbulo colector.....	Desconocido	<5,5	<5,5	>70	>70	Normal
C. Depleción de fosfato						Normal
V. Disminución en la disponibilidad de H⁺						
A. Déficit de anhidrasa carbónica.....	Déficit hereditario	>5,5	>5,5	<55	<55	Normal
B. Alteración de la salida de OH ⁻ o HCO ₃ ⁻ de la célula.....	Desconocido					

mar un complejo soluble con el calcio. Por tanto, la hipocitraturia puede ser el principal determinante del desarrollo de nefrocalcinosis y litiasis renal en los pacientes con ATR distal.

Etiología de la acidosis tubular renal

La ATR puede ser de origen primario o secundaria a múltiples enfermedades. Algunas de las causas de ATR proximal pueden originar también ATR distal. En la tabla IV se representan las diferentes causas de ATR⁸.

Aproximación al diagnóstico de la acidosis metabólica hiperclorémica

Después de la historia clínica y el examen físico, el siguiente paso diagnóstico consiste en determinar si la acidificación urinaria es normal (tabla V). Esto requiere la de-

terminación del pH, acidez titulable y excreción de amonio urinarios²³. El amonio urinario puede deducirse a la cabecera del enfermo simplemente calculando el anión innominado en orina (AIO = Na⁺ + K⁺ - Cl⁻). Si la orina es relativamente ácida (pH < 6,5), la concentración de bicarbonato urinario es muy baja y su contribución al anión innominado es despreciable. Si el pH urinario es mayor de 6,5, el cálculo del anión innominado debe ser: (Na⁺ + K⁺) - (Cl⁻ + HCO₃⁻).

Al igual que ocurre con el anión innominado en el plasma, la suma de todos los aniones debe ser igual a la de todos los cationes presentes en la orina. Los aniones presentes normalmente en la orina, y que no se miden rutinariamente (AO), incluyen bicarbonato, sulfato, fosfato y aniones orgánicos. Los cationes de la orina (CO) incluyen amonio, calcio y magnesio. Por lo tanto:

$$\begin{aligned} \text{Cl}^- + \text{AO} &= \text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{CO}, \\ \text{AO} - \text{CO} &= \text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{Cl}^- = \text{AIO}. \end{aligned}$$

De donde se desprende que el anión innominado en

Tabla IV. Causas de acidosis tubular renal

Acidosis tubular renal distal

Primaria o idiopática:

Esporádica.

Genéticamente transmitida (hereditaria).

Secundaria a enfermedades heredadas:

Osteopetrosis.

Sordera nerviosa.

Déficit o disfunción de anhidrasa carbónica B.

Intolerancia hereditaria a la fructosa.

Síndrome de Ehlers-Danlos.

Drogas y agentes tóxicos:

Anfotericina B.

Litio.

Tolueno.

Amiloride.

Ciclamato.

Alteración del metabolismo del calcio con nefrocalcinosis:

Nefrocalcinosis (primaria).

Hipercalcemia idiopática.

Urolitiasis.

Hipervitaminosis D.

Hipertiroidismo.

Hiperparatiroidismo.

Autoinmune e hipergammaglobulinémica:

Hipergammaglobulinemias idiopáticas.

Mieloma múltiple.

Lupus eritematoso sistémico.

Síndrome de Sjögren.

Tiroiditis.

Fibrosis pulmonar.

Cirrosis hepática.

Cirrosis biliar primaria.

Hepatitis crónica activa.

Nefropatías tubulointersticiales:

Uropatía obstructiva.

Rechazo del trasplante renal.

Anemia de células falciformes.

Enfermedad de Fabry.

Riñón medular en esponja.

Nefropatía por analgésicos.

Nefropatía de los Balcanes.

Lepra.

Hiperoxaluria.

Acidosis tubular renal proximal

Primaria o idiopática:

Esporádica.

Genéticamente transmitida.

Secundaria a enfermedades heredadas:

Cistinosis.

Tirosinosis.

Intolerancia hereditaria a la fructosa.

Síndrome de Lowe.

Enfermedad de Wilson.

Déficit de anhidrasa carbónica B.

Déficit de piruvato carboxilasa.

Osteopetrosis.

Leucodistrofia metacromática.

Galactosemia.

Drogas y agentes tóxicos:

Metales pesados (plomo, cadmio, cobre, mercurio, uranio, cisplatino).

Inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Tetraciclinas caducadas.

L-arginina y L-lisina.

Estreptozotocina.

Mercaptopurina.

Tolueno.

Sulfamilamida.

Acido valproico.

Gentamicina.

Misceláneas:

Hiperparatiroidismo.

Mieloma múltiple.

Síndrome de Sjögren.

Amiloidosis.

Síndrome nefrótico.

Trasplante renal.

Hipervitaminosis D.

Déficit o resistencia a la vitamina D.

Hepatitis crónica activa.

Hemoglobinuria paroxística nocturna.

Nefropatía de los Balcanes.

Trombosis de la vena renal en recién nacidos.

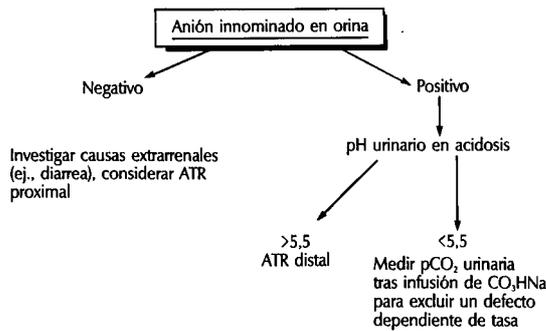
orina refleja la diferencia entre aniones y cationes no medidos. De acuerdo con esto, el AIO disminuirá si hay una disminución de AO o un aumento de CO (por ejemplo, NH₄). Por el contrario, el AIO aumentará si hay un aumento de AO o si hay una disminución de CO. Esta última circunstancia permite saber cuándo la excreción de amonio no aumenta apropiadamente como respuesta a una sobrecarga ácida endógena o exógena. De este modo, el AIO es positivo en los pacientes con varios tipos de defectos de la acidificación urinaria, y negativo en los sujetos normales a los que se da una sobrecarga ácida. Hay que resaltar que el AIO puede utilizarse para conocer si la excreción de amonio es normal o está disminuida únicamente en condiciones de acidosis metabólica o sobrecarga ácida.

El AIO es útil en la separación de pacientes con excreción de amonio disminuida por alteración de la acidificación distal de aquellos otros con acidosis metabólica hi-

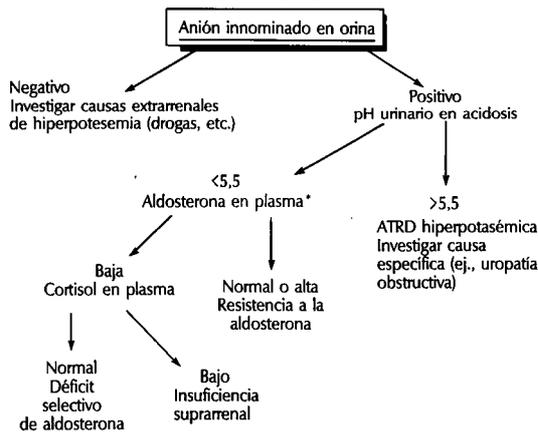
perclorémica de otras causas, fundamentalmente por pérdidas gastrointestinales de bicarbonato. En estos últimos, la acidificación renal se encuentra estimulada por la acidosis y el pH urinario debe ser bajo. Sin embargo, en algunos pacientes aumenta el pH urinario por la adición de grandes cantidades del tampón amonio en el túbulo colector. Muchos de estos pacientes tienen además depleción del volumen circulante debido a las pérdidas diarreicas, con lo cual la llegada de sodio al túbulo colector está disminuida. En esta situación, el pH urinario no puede descender por debajo de 5,5 a pesar de la acidosis. En los pacientes con diarrea espontánea o inducida por laxantes, el cuadro clínico puede complicarse por la presencia de depleción de potasio, la cual puede interferir con la capacidad para descender máximamente el pH urinario. Los hallazgos de hipotasemia, acidosis metabólica hiperclorémica y un pH urinario alto sugieren el diagnóstico de ATR distal. La clave diferencial es el AIO, que es

Tabla V. Aproximación al diagnóstico de la acidosis metabólica hiperclorémica

I. Acidosis hiperclorémica con potasio normal o bajo



II. Acidosis hiperclorémica con hiperpotasemia



* Debe medirse también renina, que será baja en el déficit selectivo de aldosterona y alta en la insuficiencia suprarrenal y en la resistencia a la aldosterona.

positivo en el caso de la ATR distal, mientras que es negativo si el paciente tiene una acidosis hiperclorémica e hipopotasémica asociada a pérdidas intestinales de bicarbonato.

Bibliografía

1. Albright F, Burnett CH y Parson W: Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications of each etiological subgroup, and the relationship between osteomalacia and Milkman's syndrome. *Medicine*, 25:399-479, 1946.
2. Halperin ML, Goldstein MB, Haig A, Johnson MD y Stinebrugh BJ: Studies on the pathogenesis of type 1 (distal) renal tubular acidosis as revealed by the urinary pCO₂ tensions. *J Clin Invest*, 53:669-677, 1974.

3. Rodríguez-Soriano J, Boichis H y Stark H: Proximal renal tubular acidosis: a defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res*, 1:81-88, 1967.
4. Batlle DC: Hyperkalemic hyperchloremic metabolic acidosis associated with selective aldosterone deficiency and distal renal tubular acidosis. *Semin Nephrol*, 1:260-274, 1981.
5. Batlle DC, Arruda JAL y Kurtzman NA: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. *N Engl J Med*, 304:373-380, 1981.
6. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G, Oliveros R y Fernández-Garnica JM: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis in salt-losing congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatrica Scand*, 75:425-432, 1986.
7. Schambelan M, Sebastian A y Rector FC Jr: Mineralocorticoid-resistant renal hyperkalemia without salt wasting (type II pseudohypoaldosteronism): role of increased renal chloride reabsorption. *Kidney Int*, 19:716-727, 1981.
8. Batlle DC: Renal tubular acidosis. En Seldin DW y Giebisch G (eds.): *The regulation of acid-base balance*, pp. 353-390, Raven Press, New York, 1989.
9. DuBose TD Jr y Califfisch CR: Validation of the difference in urine and blood carbon dioxide transport during bicarbonate loading as an index of distal nephron acidification in experimental models of distal renal tubular acidosis. *J Clin Invest*, 75:1116-1123, 1985.
10. Seldin DW y Wilson JD: Renal tubular acidosis. En Stanbury JB, Wyngarden JB y Frederickson D (eds.): *Metabolic basis of inherited diseases*, 3.ª ed., pp. 1548-1566, McGraw-Hill, New York, 1972.
11. Batlle DC: Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int*, 30:546-553, 1986.
12. Batlle DC, Moses MF, Manaligod J, Arruda JAL y Kurtzman NA: The pathogenesis of hyperchloremic metabolic acidosis associated with renal transplantation. *Am J Med*, 70:786-796, 1981.
13. Batlle DC, Sabatini S y Kurtzman NA: On the mechanism of toluene-induced renal tubular acidosis. *Nephron*, 49:210-218, 1988.
14. Batlle DC, Sehy JT, Roseman MK, Arruda JAL y Kurtzman NA: Clinical and pathophysiology spectrum of acquired distal renal tubular acidosis. *Kidney Int*, 20:389-396, 1981.
15. Batlle DC: Sodium-dependent urinary acidification in patients with aldosterone deficiency and adrenalectomized rats. *Metabolism*, 35:852-860, 1986.
16. Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S y Morris C Jr: Amelioration of metabolic acidosis with fluorocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med*, 297:576-589, 1977.
17. Batlle DC, Gaviria M, Grupp M, Arruda JAL, Wynn J y Kurtzman NA: Distal nephron function in patients receiving chronic lithium therapy. *Kidney Int*, 21:477-485, 1982.
18. Batlle DC, Grupp M, Gaviria M y Kurtzman NA: Distal renal tubular acidosis with intact ability to lower urine pH. *Am J Med*, 72:751-758, 1982.
19. Batlle DC y Chan YL: Effect of L-arginine on renal bicarbonate reabsorption by the rat kidney. *Min Electrolyte Metab*, 15:184-187, 1988.
20. Rodríguez-Soriano J, Vallo A, Castillo G y Oliveros R: Natural history of primary distal renal tubular acidosis treated since infancy. *J Pediatr*, 101:669-676, 1982.
21. Brenner RJ, Spring DB y Sebastián A: Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med*, 307:217-221, 1982.
22. Batlle DC, Itsarayoungyuen K, Hays S, Arruda JAL y Kurtzman NA: Parathyroid hormone is not anticalciuric during chronic metabolic acidosis. *Kidney Int*, 22:269-271, 1982.
23. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C y Gupta R: The use of the urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med*, 318:594-599, 1988.