

## FORMACION CONTINUADA

# Aproximación fisiopatológica a los síndromes de acidosis tubular renal

E. Lurbe\* y J. Simón

Nefrología Pediátrica, Hospital General Universitario\*, y Nefrología Pediátrica, Hospital Infantil La Fe. Universidad de Valencia.

### INTRODUCCION

La causa más común de acidosis metabólica de origen renal es la consecuente a un daño parenquimatoso difuso con pérdida de masa nefrónica funcionante y reducción del filtrado glomerular. Menos frecuentes son las situaciones de acidosis metabólica de origen renal sin disminución del filtrado glomerular, que tienen como base una afectación selectiva de los mecanismos tubulares de acidificación, y que se agrupan bajo el epígrafe de síndromes de acidosis tubular renal<sup>1, 2</sup>. Estos pueden tener un carácter primario, por defecto intrínseco de la célula tubular renal, o secundario a otras enfermedades, en las que uno de sus trastornos sería la disfunción en el proceso de acidificación renal.

Los mayores avances en el conocimiento de las ATR han tenido lugar en los últimos años, en función de una mejor comprensión del mecanismo fisiopatológico de acidificación renal. Se ha puesto de manifiesto que el amplio concepto inicial de la ATR no define una enfermedad simple, sino más bien un grupo heterogéneo de trastornos con fisiopatología variable y manifestación clínica diversa. Así, el continuar clasificando hoy día los trastornos de acidificación renal exclusivamente en base a un criterio topográfico de ATR proximal y distal supone ignorar las varias funciones que a nivel del túbulo se integran axialmente en el proceso de acidificar la orina. En el mismo sentido no puede obviarse el carácter específico de algunas de estas funciones en diferentes segmentos de la nefrona y la capacidad

de modulación que sobre ellas tienen factores extrarrenales.

Aun sin excluir, por su utilización clínica histórica, la identificación de los trastornos de acidificación en *proximales* o *distales*, ésta debe completarse con una aproximación al conocimiento de la *función alterada* y a su *localización segmentaria* en el túbulo. Ambas permitirán establecer la correlación, defecto primario —trastorno funcional—, manifestación clínica, que conlleve una mejor comprensión fisiopatológica de la enfermedad. Aun con el convencimiento de las anteriores aseveraciones, no debemos olvidar las limitaciones que los estudios de función tubular imponen en su aplicación e interpretación en la clínica humana. Diversas tubulopatías referenciadas previamente en esta monografía son capaces de producir, por distintos mecanismos, trastornos de acidificación superponibles tanto en lo referente a la función alterada como a su localización.

Las alteraciones de la acidificación renal pueden ser consecuencia de<sup>3</sup>: a) defectos intrínsecos primarios de células tubulares específicas; b) disfunciones tubulares segmentarias que no implican inicialmente a los mecanismos de acidificación, pero que progresivamente pueden llegar a alterarlos de forma irreversible. Se asiste en este caso a un trastorno de acidificación, que se desarrolla por lesión celular en un segmento del túbulo distinto al de la disfunción de origen; c) alteraciones hormonales o de la composición hidroelectrolítica, general o intratubular, como agentes intermediarios y moduladores de la acidificación renal; d) descenso de masa renal funcionante, capaz de producir un trastorno en la acidificación de la orina, aun estando intactas las funciones intrínsecas de la célula tubular, conservados los agentes extrarrenales moduladores y en ausencia de reducción del filtrado glomerular.

Correspondencia: Dra. E. Lurbe.  
Unidad de Nefrología Pediátrica.  
Hospital General Universitario.  
Avda. Tres Cruces, s/n.  
46014 Valencia.

A partir del conocimiento actual de los mecanismos de acidificación renal, analizaremos la fisiopatología de los defectos de acidificación de la orina y el fundamento de las pruebas diagnósticas de que disponemos en clínica para lograr una aproximación al estudio de la función alterada y su localización segmentaria predominante en el túbulo.

## MECANISMOS DE ACIDIFICACION RENAL

Entre los diversos sistemas imbricados en el control del equilibrio ácido-base del organismo, el riñón ocupa el lugar primordial como responsable de su mantenimiento estable. Si los tampones químicos y el pulmón son los mecanismos inmediatos de defensa ante desviaciones ácido-base, el riñón constituye el último y definitivo eslabón en el control del bicarbonato plasmático y del pH sanguíneo. Esto se consigue mediante la regeneración/reabsorción de bicarbonato y la excreción de ácido, incluida en esta última la síntesis/excreción de amonio y la titulación de los tampones urinarios. La acidificación renal se realiza, pues, mediante la *secreción de protones* a la luz tubular y su *eliminación* por la orina gracias a la cooperación de sustancias que actúan como aceptoras de protones.

### A) Secreción de protones

La excreción renal de ácido se realiza tanto a nivel glomerular como en los distintos segmentos tubulares.

El *túbulo proximal* recibe el ultrafiltrado glomerular con una composición y características habitualmente constantes y concentración de bicarbonato de 24 mEq/l<sup>4</sup>. A partir de aquí se inicia un proceso de reabsorción/regeneración de bicarbonato, hasta de un 90%, mediante la secreción activa de protones (H<sup>+</sup>) a nivel de la membrana luminal. Al final del túbulo proximal, el fluido luminal posee un pH de 6,7 y una concentración de bicarbonato de 8 mEq/l<sup>4</sup>, lo que define al mecanismo de acidificación proximal como un sistema de alta capacidad y bajo gradiente.

Esta secreción de protones (H<sup>+</sup>) se produce por dos mecanismos distintos, en intercambio con el sodio o independiente de Na<sup>+</sup>. La secreción de H<sup>+</sup> en intercambio con el Na<sup>+</sup> se realiza por medio de un sistema «antiporter» localizado a nivel de la membrana apical<sup>5</sup>. Supone un intercambio Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> bidireccional opuesto, en proporción 1:1, secretándose los H<sup>+</sup> a la luz en intercambio con el Na<sup>+</sup>

que entra a la célula por un gradiente electroquímico favorable al movimiento iónico transmembrana. Sin embargo, el bloqueo completo del transporte de Na<sup>+</sup> en el túbulo proximal no anula por completo la acidificación del fluido tubular, lo que sugiere la existencia de otro mecanismo de acidificación paralelo Na<sup>+</sup> independiente. Parece probable que entre un 10-15% de la acidificación del fluido tubular proximal tenga lugar a expensas de este mecanismo<sup>6</sup>.

La secreción de protones a la luz tubular conlleva la formación de una base (HCO<sub>3</sub>) en el interior de la célula. Dicha base (HCO<sub>3</sub>) abandona la célula fundamentalmente por un mecanismo electrogénico conjunto con el Na<sup>+</sup> en proporción de tres iones bicarbonato por uno de Na<sup>+</sup><sup>7</sup>. Por lo tanto, la secreción luminal de protones a nivel del túbulo proximal está estequiométricamente unida a la salida basolateral del bicarbonato<sup>8</sup>.

Varios son los factores extrarrenales que modulan en mayor o menor grado la acidificación en el túbulo proximal. El estado de volumen extracelular modifica la reabsorción de bicarbonato, incrementándose ante la contracción de volumen y disminuyendo con la expansión<sup>9</sup>. La depleción de potasio aumenta la reabsorción proximal de bicarbonato<sup>10</sup>, mientras que la depleción de fosfato la inhibe<sup>11</sup>.

El *asa de Henle* juega un escaso papel en la acidificación del fluido tubular, siendo similares las características del fluido luminal al inicio y al final de la misma pH 6,7 y HCO<sub>3</sub> 8 mEq/l.

En la *nefrona distal*, la acidificación del fluido tubular se produce al titular los tampones urinarios, atrapar y excretar amonio y reabsorber el 10% del bicarbonato filtrado. Con ello se consigue que al final de la nefrona no exista prácticamente bicarbonato en el fluido tubular y que el pH sea inferior a 6. Se trata, pues, de un sistema con escasa capacidad cuantitativa en la reabsorción de bicarbonato, pero capaz de conseguir marcados gradientes entre el pH sanguíneo y el del fluido tubular, lo que le define como un sistema de baja capacidad y alto gradiente.

El conocimiento exacto de los mecanismos de acidificación en la nefrona distal se ve dificultado por su marcada heterogeneidad axial, tanto morfológica como funcional. El túbulo distal parece que tiene una baja capacidad para reabsorber bicarbonato en condiciones fisiológicas, pero que puede, sin embargo, aumentarla significativamente en los estados de acidosis metabólica crónica y en los de depleción de potasio<sup>8</sup>. El túbulo colector presenta gran variedad de funciones, con claro carácter segmentario. A nivel del túbulo colector cortical, la

acidificación del fluido tubular es por un mecanismo voltaje dependiente en íntima relación con el  $\text{Na}^+$ ; la reabsorción activa de sodio a este nivel genera una diferencia de potencial transepitelial, orientada luz negativa, que conlleva a la secreción luminal de hidrogeniones y potasio<sup>12</sup>. A nivel del túbulo colector medular, la acidificación del fluido luminal se produce por secreción de protones por mecanismo electrogénico<sup>12</sup>. Como principal fuente de energía para la secreción electrogénica de protones se acepta la del ATP en proporción de una molécula de ATP por cada dos de protones secretados<sup>13</sup>.

En ambos segmentos del túbulo colector, cortical y medular, la secreción de hidrogeniones a la luz conlleva la formación de una base correspondiente a nivel celular. Esta abandona la célula a través de la membrana basolateral por un mecanismo de intercambio con el cloro —clorodependiente—, de forma que cuando el bicarbonato abandona la célula el cloro entra<sup>14</sup>.

Los procesos de acidificación en la nefrona distal se ven influenciados por una serie de factores renales (luminales y peritubulares) y otros de carácter sistémico. Los factores luminales que de forma preferente van a determinar la acidificación del fluido tubular son el pH, la llegada de sodio y otros aniones y la acción de los mineralocorticoides. El incremento de la acidez del pH en la mucosa luminal condiciona una disminución de la secreción activa de protones<sup>15</sup>. La llegada de sodio y de otros aniones a la nefrona distal favorecerá la electronegatividad luminal y, por lo tanto, la secreción de protones<sup>12</sup>. Por su parte, los mineralocorticoides ejercen una acción directa sobre la acidificación: a) estimulando la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical, con lo que se genera una mayor electronegatividad luminal que favorece la secreción de hidrogeniones<sup>16</sup>; b) estimulan directamente la secreción de protones por mecanismo electrogénico, fundamentalmente a nivel del túbulo colector medular<sup>17</sup>, y c) aumentan la excreción de potasio, cuya depleción corporal estimula la síntesis de amoníaco y el consecuente ascenso del pH luminal y aumento en la secreción de protones en la nefrona distal<sup>18</sup>.

Los factores sistémicos que actúan sobre la acidificación distal son el potasio, el volumen extracelular, la parathormona, el calcio y el fosfato. La depleción de potasio parece estimular directamente la secreción de protones, a la vez que suprime la secreción de aldosterona<sup>19</sup>. La depleción de volumen facilita la acidificación distal probablemente por un mecanismo directo o a través del estímulo en la secreción de mineralocorticoides<sup>20</sup>.

## B) Eliminación de protones

*Síntesis y excreción de amonio.* Los protones secretados a la luz tubular son eliminados por orina en forma de ión amonio y acidez titulable. La acidez titulable se encuentra limitada por la cantidad de tampón fosfato que llega a la nefrona distal, así como por la capacidad renal para descender el pH urinario, por lo que el control de la excreción neta de ácido es conseguida en su mayor parte por la excreción renal de amonio.

El amoníaco, capaz de sintetizarse en cualquier segmento de la nefrona, se produce casi en su totalidad en el túbulo proximal. Su capacidad para excretar ácido requiere de varios pasos que indefectiblemente deben estar intactos: que exista síntesis de amoníaco, que se transporte desde el túbulo proximal al intersticio medular y que se produzca atrapamiento intraluminal de amoníaco a nivel del túbulo colector<sup>21</sup>.

El amoníaco se sintetiza casi totalmente en el túbulo proximal a expensas de la glutamina. La metabolización de la glutamina en la célula del túbulo proximal conlleva a la formación de amoníaco y bicarbonato. Este amoníaco es secretado al fluido tubular proximal fundamentalmente por difusión simple y en menor cuantía por mecanismos específicos de transporte. En el asa de Henle es reabsorbido como consecuencia de un proceso activo a nivel de la médula renal debido al mecanismo de concentración a contracorriente. Posteriormente el amoníaco es secretado desde el intersticio medular al túbulo colector. Por una combinación del proceso de difusión del  $\text{NH}_3$  y la secreción activa de  $\text{H}^+$  se producen elevadas concentraciones de amonio en la orina final.

La excreción de amonio está determinada tanto por la síntesis de amoníaco a nivel proximal como por el control de su transporte y atrapamiento en los distintos segmentos de la nefrona; de ahí que los factores que la modulan actúen a uno u otro nivel.

Varios factores influyen sobre la excreción de amonio, estando, sin embargo, por aclarar su mecanismo exacto. La acidosis aguda y crónica se ha demostrado que actúa aumentando la síntesis y excreción de amonio por el descenso del pH celular que condicionan que se estimule la alfa-ketoglutarato-deshidrogenasa<sup>22</sup>. Existen datos a favor de que la hipercaliemia puede por sí misma condicionar un descenso en la amoniogénesis, mientras que en caso de hipocaliemia se piensa que su efecto sea más por la depleción intracelular del potasio que por la misma hipocaliemia<sup>23</sup>. En la [tabla I](#) constan los mecanismos de acidificación renal y su localización preferente en la nefrona.

**Tabla I.** Localización de los mecanismos de acidificación renal

Mecanismo	Localización tubular preferente
Bomba	Distal
Voltaje	Distal Condicionado por aporte hidroelectrolítico desde el túbulo proximal
Gradiente	Distal
Aceptores de H <sup>+</sup>	Distal y proximal Condicionado por: • Masa renal (síntesis de amonio y filtrado de fosfatos) • Oferta de tampones provenientes del filtrado glomerular
Reabsorción de HCO <sub>3</sub>	Proximal (85%) Distal (15%)

## FISIOPATOLOGIA DE LOS DEFECTOS DE ACIDIFICACION RENAL

Lejos de que estos conocimientos fisiopatológicos puedan suponer el haber conseguido entender todos y cada uno de los mecanismos de acidificación, no deja de ser un paso más en la evolución del conocimiento de los mecanismos del proceso de acidificación, cuáles y cómo actúan los factores que lo modifican, así como sus posibles defectos.

En base a un criterio fisiopatológico, los defectos de acidificación renal se agrupan en: a) defecto de bomba de protones; b) defecto de voltaje; c) defecto de gradiente; d) defecto de aceptores de hidrógeno, y e) defecto en la reabsorción proximal de bicarbonato. Sin embargo, esta clasificación queda abierta, dado que todavía no están comprendidos todos los procesos que tienen lugar en el curso de la acidificación de la orina<sup>12, 24-27</sup>.

### Defecto de bomba de protones

Incluye todos los defectos que se producen por alteración en el mecanismo de secreción de protones sodio-independiente, localizado casi exclusivamente en el segmento medular del túbulo colector y muy escasamente en la porción cortical del túbulo colector<sup>14, 25-28</sup>. Los procesos que pueden dar lugar a un defecto de bomba de protones son debido a la destrucción de las bombas de protones, fallo de la inserción de las bombas de protones en la membrana luminal o bien por estimulación nula o insuficiente de las bombas de hidrogeniones.

### Defecto de voltaje

Incluye todos los trastornos que alteran el mecanismo de acidificación renal dependiente de la creación de un potencial eléctrico luz negativo, localizado fundamentalmente a nivel del túbulo colector cortical<sup>14, 25-26</sup>. Los procesos que pueden dar lugar a un defecto de voltaje son debidos a la disminución de la reabsorción de sodio en el túbulo colector cortical o por escape de cloro a través de la membrana luminal (retrodifusión del cloro). En ambas circunstancias no se consigue crear un potencial eléctrico negativo intraluminal en el segmento cortical del túbulo colector. Su consecuencia inmediata es que no se produce secreción activa de protones, por lo que no se acidifica el fluido luminal.

### Defecto de gradiente

Incluye trastornos ligados a una anormal permeabilidad de la membrana luminal, por alteraciones en la unión intercelular. Su etiología puede ser primaria o secundaria a la acción de drogas. Pese a conseguirse gradientes lumbales electronegativos y estar conservado el mecanismo de bomba de protones, una vez alcanzan los hidrogeniones la luz tubular escapan retrógradamente por alteración en la permeabilidad de la membrana. La localización del trastorno reside tanto en el segmento cortical como en el medular del túbulo colector<sup>25, 26, 29</sup>.

### Disminución de aceptores de hidrógeno

Incluye los trastornos en los que, por diversas causas, existe una disminución de amonio como tampón aceptor de hidrogeniones. La causa de dicha carencia puede deberse a alteración de la síntesis de amoníaco, alteración del transporte de amoníaco desde el túbulo proximal al intersticio medular o por alteración del atrapamiento de amonio en el túbulo colector. El trastorno puede localizarse en cualquier segmento de la nefrona, manteniéndose disminuida de forma constante la excreción de amonio.

## CORRELACION FISIOPATOLOGIA Y CLINICA DE LOS DEFECTOS DE ACIDIFICACION RENAL

Clásicamente la condición *sine qua non* para el diagnóstico de ATR de nefrona distal ha sido la incapacidad para que el UpH descienda al máximo durante la acidemia sistémica, lo que traduce que el proceso de acidificación en la nefrona distal, lugar

de la nefrona en donde el UpH alcanza los valores más bajos, está alterado. Habitualmente se acompaña de un descenso en la excreción de amonio<sup>25</sup>.

Sin embargo, hay casos en los que las alteraciones en el mecanismo de acidificación se manifiestan con un variado espectro, que no cumplen los criterios para la definición clásica de acidosis tubular renal distal, pero no por ello dejan de existir anomalías:

- Aunque la reducción en la excreción renal de amonio sea un dato prácticamente constante en todos los pacientes con ATR, es incorrecta la generalización de que una reducción en la misma sea dato común a todos. Aunque poco habitual, pueden existir trastornos de acidificación en los que la excreción de amonio se encuentre aumentada, lo que sugiere una integridad de la bomba de protones en presencia de síntesis y transporte de amoniaco conservados.

- Aun existiendo una excreción de amonio normal y un UpH ácido, pueden existir trastornos de acidificación. En estos casos, tras la sobrecarga ácida exógena desciende el UpH, aumenta la excreción de amonio y sólo se detecta un bajo gradiente de U-B pCO<sub>2</sub> durante la alcalinización de la orina<sup>30</sup>. Interpretados de forma individualizada cada uno de estos parámetros se puede suponer que la normalidad en la respuesta del UpH durante la acidosis demuestra que está intacta la capacidad de establecer un gradiente de pH a nivel de la nefrona distal. Aun estando conservada la capacidad para establecer un gradiente de pH a nivel de la nefrona distal, el no aumentar la U-B pCO<sub>2</sub> tras la alcalinización de la orina se interpreta probablemente como que la tasa de secreción de ión hidrógeno está alterada<sup>31, 32</sup>.

Los defectos de acidificación tubular renal pueden permanecer estables, progresar o bien regresar en el tiempo, siendo en estos dos últimos casos su expresión variable en cada momento evolutivo. Pueden ser reversibles cuando cesa la causa que los produce o pueden progresar a situaciones de acidosis tubular renal establecida por daño celular progresivo. El carácter irreversible y progresivo de algunos defectos o la transitoriedad de otros trastornos de acidificación está en función de su etiopatogenia. Todo lo que ha conllevado a un daño celular tiene carácter permanente, mientras que cuando el trastorno de acidificación está en función de factores intermedios que la modulan, una vez corregidos éstos, el mecanismo de acidificación es normal.

Mientras que la destrucción de las bombas de protones, bien por causa primaria o de carácter adquirido, supone irreversibilidad de la lesión, el fallo de su estímulo o acople muestra carácter reversible. Una escasa oferta distal de sodio o una disminución

en su reabsorción pueden ser alteraciones transitorias si su causa no obedece a un defecto permanente del órgano efector. El aumento en la reabsorción del cloro a nivel del túbulo colector cortical produce un defecto transitorio de acidificación en función de la situación metabólica hidroeléctrica existente en cada momento. Especial mención merecen aquellas situaciones en que aun estando conservados los mecanismos intrínsecos de acidificación y los factores que la modulan, una posible disminución de masa renal cortical y medular puede ser la causante de un defecto de acidificación incompleto y probablemente irreversible que traduce una menor capacidad de adaptación del organismo.

El trastorno de los mecanismos de acidificación renal tiene su reflejo en diversas entidades clínicas, como se observa en la [tabla II](#). Al diagnóstico de estas situaciones sólo se podrá llegar conociendo la sensibilidad y especificidad de los métodos clínicos de que disponemos para el estudio de los mecanismos de acidificación. Cada uno de estos estudios funcionales incluidos en la metodología clínica actual incide sobre diferentes aspectos del proceso de acidificación y posee una distinta sensibilidad, detectando diferentes grados de afectación<sup>30</sup>. Por lo tanto, tan sólo la aplicación dirigida y orientada de los diferentes estudios funcionales, con sensibilidad varia, permiten su detección.

**Tabla II.** Correlación fisiopatológica y clínica de los trastornos de acidificación tubular renal

Situación fisiopatológica	Situación clínica condicionante
<i>Defecto de bomba de H<sup>+</sup></i>	
Disminución número de bombas de H <sup>+</sup>	Idiopática Nefropatías intersticiales
Fallo acople de bombas de H <sup>+</sup>	Déficit de aldosterona
Fallo estímulo de bombas de H <sup>+</sup>	Déficit de aldosterona Defecto órgano efector
<i>Defecto de voltaje</i>	
Disminución reabsorción de Na – Por escasa oferta	Contracción de volumen Hiponatremias
– Por baja reabsorción	Insuficiencia mineralcorticoide Amiloride Defecto de órgano efector
Aumento reabsorción de Cl – Por avidez – Por retrodifusión	Síndrome de Bartter Retrodifusión del cloro
<i>Defecto de gradiente</i>	
Aumento permeabilidad de membrana	Amfotericina Tolueno
<i>Defecto aceptores de H<sup>+</sup></i>	
Defecto síntesis de amoniaco	Disminución masa renal funcionante
Defecto atrapamiento de amoniaco	Disminución masa renal funcionante

## FUNDAMENTO FISIOPATOLOGICO DE LAS PRUEBAS PARA EL ESTUDIO DE LOS DEFECTOS DE ACIDIFICACION RENAL

Desde la constatación por Albright<sup>33</sup> de que ciertos enfermos con incapacidad para disminuir el pH urinario presentaban unas características clínicas comunes, ha sido muy diversa la metodología y procedimientos biológicos propuestos para el estudio del equilibrio ácido-base y de los mecanismos renales de acidificación. Ellos se han desarrollado en paralelo al avance en el conocimiento de la fisiología y al desarrollo tecnológico, que han propiciado los medios adecuados. Progresivamente se han ido incorporando diversos estudios de función renal, extrapolando a la metodología clínica experiencias obtenidas en el campo experimental.

En la actualidad disponemos de dos tipos de exploraciones: unas *estáticas*, que nos permiten la valoración global del equilibrio ácido-base, y otras *dinámicas*, altamente específicas, capaces de caracterizar el trastorno funcional y hasta obtener una aproximación a su localización en la nefrona. Aun así, no podemos olvidar que para una correcta interpretación de los resultados obtenidos deben valorarse al mismo tiempo todas aquellas situaciones renales y extrarrenales capaces de modularlas y que ninguna prueba es concluyente «per se», debiendo realizarse su valoración conjunta.

En la metodología para el diagnóstico fisiopatológico de las acidosis tubulares renales cabe resaltar, junto al papel desempeñado por las pruebas clásicas en el diagnóstico de los defectos de acidificación distal, la importancia de realizar pruebas de mayor sensibilidad y especificidad. Entre ellas, junto a las clásicas de sobrecarga oral con cloruro amónico y perfusión de bicarbonato, cabe considerar la determinación del anión GAP urinario, gradiente transtubular de potasio, sobrecarga oral de bicarbonato, sobrecarga de fosfatos, sobrecarga de sulfato sódico, prueba de furosemida y prueba de amiloride.

El *anión GAP urinario* tiene su fundamento fisiopatológico en el principio de la electroneutralidad, ya que la suma de todos los cationes y aniones urinarios debe ser igual. Dado que sólo el Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> urinarios se determinan habitualmente, el anión GAP resulta de:

$$\begin{aligned} \text{Cl} + \text{aniones no medibles} &= \text{Na} + \text{K} + \text{cationes no medibles} \\ &\text{o} \\ (\text{aniones no medibles}) - (\text{cationes no medibles}) &= \\ &\text{Na} + \text{K} - \text{Cl} = \text{Anión GAP} \end{aligned}$$

El anión GAP en orina es un índice indirecto de la excreción de ion amonio<sup>34-36</sup>, de manera que cuando éste aumenta, el anión GAP en orina se negativiza de

forma lineal. Un aumento en la excreción de amonio supone una buena respuesta renal ante la sobrecarga endógena o exógena de ácido, lo que se traduce por una negativización progresiva del anión GAP. Para su determinación resulta útil realizar las medidas en micción única, sin tener que recurrir a la orina de 24 horas. La valoración conjunta del anión GAP en orina con el K<sup>+</sup> plasmático y el UpH son la valoración inicial de las acidosis metabólicas hiperclorémicas<sup>37</sup>.

El *gradiente transtubular de potasio (GTTK)*

K urinario: osmolaridad (orina/plasma)

K venoso

estudia de forma selectiva la acción de la aldosterona a nivel del túbulo colector cortical. La excreción de potasio está en dependencia de su concentración luminal y el flujo en la nefrona distal cortical. La valoración de la acción de los mineralcorticoides en el túbulo colector cortical debe excluir la influencia que la reabsorción de agua a nivel medular tenga sobre la concentración urinaria final de potasio, mediante el cálculo del GTTK. Cuando el GTTK es superior a 5 demuestra acción de la aldosterona; sin embargo, valores inferiores a 3 traducen la ausencia de actividad mineralcorticoide<sup>38</sup>. La determinación del GTTK, junto a las determinaciones de renina y aldosterona, está indicada en el estudio de pacientes con hipo e hipercaliemia, orientando su diagnóstico diferencial.

La *sobrecarga oral con bicarbonato* estudia la diferencia existente entre la pCO<sub>2</sub> urinaria máxima y la pCO<sub>2</sub> sanguínea simultánea (U-BpCO<sub>2</sub>) en función de la bicarbonaturia alcanzada tras la administración oral de bicarbonato sódico; es dependiente tanto de la sobrecarga ofrecida como de la integridad del mecanismo de concentración renal<sup>29</sup>. Con esta prueba pueden identificarse los defectos de bomba de protones y los defectos de gradiente.

La *infusión endovenosa de fosfato neutro* supone que su concentración en plasma se duplica o triplica sin modificar apenas el pH del organismo<sup>30</sup>. En estas condiciones, su concentración urinaria aumenta liberando protones a medida que va descendiendo el pH urinario. Se determina la diferencia máxima alcanzada entre la pCO<sub>2</sub> en orina y sanguínea simultánea (U-BpCO<sub>2</sub>). Estudia selectivamente el mecanismo de bomba de protones en el túbulo colector medular.

La *sobrecarga oral de sulfato sódico* se utiliza para el estudio de la capacidad de acidificación distal, específicamente el mecanismo voltaje dependiente en el túbulo colector cortical. El sulfato como ion pobremente reabsorbible condiciona un aumento primario de la electronegatividad luminal en el túbulo colector cortical.

La prueba de furosemida tiene su fundamento fisiopatológico en aprovechar la situación electrolítica intraluminal que provoca el fármaco al bloquear la reabsorción de Na<sup>+</sup> en la porción gruesa ascendente del asa de Henle. La mayor oferta del ion Na<sup>+</sup> al segmento cortical del túbulo colector permite una mayor reabsorción del mismo, aumentando el voltaje transepitelial con electronegatividad luminal, lo que condiciona la secreción de protones y potasio y, por lo tanto, la acidificación del fluido tubular. Posee carácter discriminativo funcional y segmentario. Determina si la patología es de bomba y/o voltaje y si su localización es en el túbulo colector medular, en el cortical o en ambos<sup>12</sup>.

El amiloride, diurético ahorrador de potasio, condiciona un aumento de la excreción urinaria de sodio y un descenso en la de potasio. El estudio dinámico de acidificación con el amiloride posee características opuestas a las de la furosemida. Mientras que con ésta se produce un aumento de la electronegatividad luminal, con el amiloride se bloquea. El marcado descenso en la excreción de potasio en la orina, tras la administración conjunta de furosemida y amiloride, en comparación a cuando se administra sólo la furosemida demuestra la validez del fundamento fisiopatológico de la prueba de furosemida. El marcado ascenso en la excreción de potasio en orina, tras la administración conjunta de furosemida y amiloride, en comparación a cuando se administra sólo la furosemida demuestra la contribución a la excreción de potasio que tiene el túbulo colector cortical por mecanismo exclusivo de voltaje<sup>12</sup>. Estudia, por lo tanto, el mecanismo de voltaje y se realiza administrándose conjuntamente con la furosemida.

La aplicación de estas pruebas debe ser secuencial, de forma que una vez valorados los resultados obtenidos con las exploraciones estáticas y en función de la sospecha del mecanismo que pueda estar afectado, se programará el estudio orientado por medio de la aplicación de pruebas que estudien el proceso de acidificación de forma global o las selectivas de algunos de los mecanismos. En las tablas III y IV se relacionan las pruebas estáticas y dinámicas con los parámetros que se estiman en cada una de ellas y el mecanismo que exploran.

**Tabla III.** Métodos de estudio de los mecanismos de acidificación renal

**Pruebas estáticas**

- pH y gases en sangre
- pH y anión-GAP urinario
- Gradiente transtubular de potasio

**Pruebas dinámicas**

- Capacidad de acidificación urinaria máxima (*sobrecarga oral con CINH<sub>4</sub>*)
- Determinación del umbral renal de bicarbonato (*perfusión de bicarbonato*)
- Capacidad de excreción electrogénica de hidrogeniones contra gradiente (*sobrecarga oral de bicarbonato, sobrecarga de fosfatos*)
- Capacidad de excreción de hidrogeniones a favor de gradiente (*sobrecarga de sulfatos*)
- Capacidad de excreción de hidrogeniones por su intercambio iónico (*prueba de furosemida*)
- Excreción de hidrogeniones durante bloqueo de intercambio iónico por amiloride (*prueba de amiloride*)

**Tabla IV.** Estudios funcionales del mecanismo de acidificación renal

Prueba	Parámetros analíticos	Mecanismo electroquímico que estudia	Defecto que caracteriza
Sobrecarga oral de CINH <sub>4</sub>	UpH, AT, NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> , netH <sup>+</sup>	Secreción contra gradiente de H <sup>+</sup> Secreción electrogénica de H <sup>+</sup> Retroescape de H <sup>+</sup> Disponibilidad de tampones	Bomba de H <sup>+</sup> Voltaje Gradiente Aceptores de H <sup>+</sup>
Aumento aporte distal de Na <sup>+</sup>	Uph y UK <sup>+</sup>	Secreción electrogénica de H <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> dependiente	Bomba de H <sup>+</sup> Voltaje
Sobrecarga oral de CO <sub>3</sub> HNa	U-BpCO <sub>2</sub>	Secreción contra gradiente de H <sup>+</sup> Retroescape H <sup>+</sup>	Bomba de H <sup>+</sup> Gradiente
Sobrecarga de sulfatos	UpH y UK <sup>+</sup>	Secreción electrogénica de H <sup>+</sup>	Voltaje
Sobrecarga de fosfatos	U-BpCO <sub>2</sub>	Secreción contra gradiente de H <sup>+</sup>	Bomba de H <sup>+</sup>
Bloqueo aporte distal de Na <sup>+</sup>	UpH y UK <sup>+</sup>	Secreción electrogénica de H <sup>+</sup> Na <sup>+</sup> dependiente	Voltaje
Perfusión de CO <sub>3</sub> HNa	UHCO <sub>3</sub> V	Reabsorción de bicarbonato	Umbral de HCO <sub>3</sub>

UpH es pH urinario; AT es acidez titulable; NH<sub>4</sub><sup>+</sup> es excreción de amonio; netH<sup>+</sup> es excreción neta de ácido; UK<sup>+</sup> es excreción urinaria de potasio; U-BpCO<sub>2</sub> es pCO<sub>2</sub> orina menos pCO<sub>2</sub> en sangre; UHCO<sub>3</sub>V es excreción de bicarbonato en orina.

### ESTUDIO DE LA INTEGRACION AXIAL DE LOS MECANISMOS DE ACIDIFICACION RENAL: EL CASO DEL DEFECTO DE ACIDIFICACION EN LA HIPERPLASIA ADRENAL CONGENITA

La hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa representa en el niño un excelente modelo para valorar los efectos que sobre la acidificación renal tienen la aldosterona y los glucocorticoides en ausencia de un descenso del filtrado glomerular o un defecto en la masa renal excretora, dos condiciones que suelen asociarse a otros síndromes clínicos de hipomineralcorticismo.

La carencia de mineralcorticoides conduce a una situación metabólica de depleción hidrosalina, hipercaliemia, acidosis metabólica e incremento de la actividad de la renina plasmática y 17-hidroxiprogesterona, conservando el filtrado glomerular en límites normales.

La aldosterona juega un importante papel intermedio en el mecanismo de acidificación distal. Su acción a nivel del túbulo colector cortical estimula el mecanismo de acidificación voltaje dependiente y a nivel del túbulo colector medular estimula directamente la secreción de protones contra gradiente<sup>39</sup>. Aun estando los mecanismos intrínsecos celulares de acidificación conservados, el déficit de aldosterona condiciona un trastorno funcional de la acidificación con carácter de reversibilidad. Dicho trastorno es consecuencia tanto de la ausencia de su acción como por la situación metabólica sistemática a que su déficit conlleva y por el propio desequilibrio hidroelectrolítico a nivel tubular<sup>40</sup>.

En tres pacientes diagnosticados de hiperplasia adrenal congénita en base a sospecha clínica ante depleción hidrosalina, hipercaliemia y acidosis metabólica y confirmados por los estudios hormonales pertinentes, se les estudió de forma orientada el defecto de acidificación renal, mostrándose en la [tabla V](#) los resultados del estudio de sobrecarga oral de cloruro amónico.

En la situación basal, en los tres niños está alterada la excreción neta de ácido, tanto en su forma de acidez titulable como de amonio. Este descenso de amonio es consecuencia tanto del trastorno de acidificación a nivel distal como de la disminución de la síntesis de amoniaco a nivel proximal inducida por la hipercaliemia.

Bajo tratamiento exclusivo con glucocorticoides y normalización hidroelectrolítica se eliminaron los condicionantes extrarrenales, excluida la carencia de aldosterona. Tras la sobrecarga con cloruro amónico, los tres pacientes mantenían una excreción neta de ácido subnormal con afectación preferente de la

**Tabla V.** Trastorno de acidificación por carencia de aldosterona: sobrecarga oral con cloruro amónico (período máxima acidemia)

Caso	HCO <sub>3</sub>	UpH	AT	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Net H <sup>+</sup>
<i>Sn tratamiento</i>					
1 .....	16,0	5,1	13	27	40
2 .....	15,0	5,4	16	27	43
3 .....	13,0	5,6	15	16	31
<i>Electrolitos normales y glucocorticoides</i>					
1 .....	14,0	5,2	11	60	71
2 .....	15,0	5,2	18	34	52
3 .....	14,2	5,6	21	26	47
<i>Glucocorticoides y mineralcorticoides</i>					
1 .....	13,6	4,8	31	53	84
2 .....	14,2	5,2	34	78	112
3 .....	14,8	5,0	56	61	117

*UpH es pH urinario; AT es acidez titulable; NH<sub>4</sub><sup>+</sup> es excreción de amonio; net H<sup>+</sup> es excreción neta de ácido. La AT, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> y net H<sup>+</sup> se expresan en microEq/ml/1,73 m<sup>2</sup>.*

acidez titulable. El aumento de la excreción neta de ácido, fundamentalmente a expensas del amonio, es consecuencia tanto de la corrección parcial del defecto de acidificación como de la no inhibición de la amoniogénesis por la normalización del potasio sérico.

Tras tratamiento hormonal sustitutivo con glucocorticoides y mineralcorticoides se observa tras la sobrecarga con cloruro amónico que la excreción neta de ácido aumenta significativamente a valores de rango normal. Se normalizan, pues, todos los mecanismos de acidificación, lo que demuestra que la aldosterona es un factor intermedio en el mecanismo de acidificación.

En la [figura 1](#) se representa la evolución de la excreción neta de hidrógeno en situación basal tras la corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y con administración de glucocorticoides y añadiendo, además, tratamiento con mineralcorticoides.

### CONCLUSION

Existe una heterogeneidad de las causas que conllevan a los síndromes de acidosis tubular renal. Pacientes con distinta patología pueden llegar a un mismo trastorno, y pacientes con un mismo proceso de base y trastorno funcional idéntico pueden tener distinto comportamiento clínico. El carácter de reversibilidad de estos defectos de acidificación está en función de su patogenia, de forma que todo lo



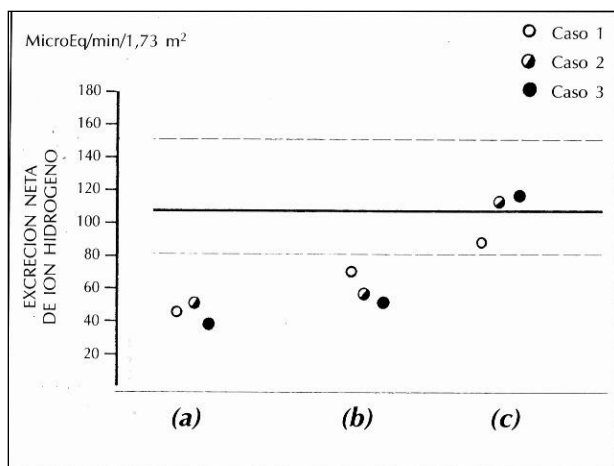


Fig. 1.—Trastorno de acidificación por carencia de aldosterona. Sobrecarga con cloruro amónico, período de máxima acidemia. Se representa la excreción neta de ion hidrógeno en tres pacientes con hiperplasia adrenal congénita en distintas situaciones clínicas: a) basal; b) tras normalización hidroelectrolítica y aporte de glucocorticoides; c) tras normalización hidroelectrolítica y aporte de mineralocorticoides.

que conlleva un daño celular tiene carácter irreversible. Sin duda alguna, la elección orientada de los estudios funcionales a realizar y la valoración conjunta de sus resultados sirve para caracterizar el tipo específico de trastorno y una aproximación a su localización segmentaria.

## Bibliografía

- Rodríguez-Soriano J, Boichis H y Edelman CM Jr: Bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in children with renal tubular acidosis. *J Pediatr* 71: 802-813, 1967.
- Sebastian A, McSherry E y Morris RC Jr: Metabolic acidosis with special reference to the renal acidosis. En Rector FC, Brenner BM (eds.): *The Kidney*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp. 615-660, 1976.
- Lurbe E: Interpretación fisiopatológica de los síndromes de acidosis tubular renal. Tesis doctoral, Universidad de Valencia, 1989.
- DuBose TD Jr, Pucacco LR, Lucci MS y Carter NW: Micro-puncture determination of pH, pCO<sub>2</sub>, and total CO<sub>2</sub> concentration in inaccessible structures of the rat renal cortex. *J Clin Invest* 64: 476-482, 1979.
- Alpern RJ y Rector FC: A model of proximal tubular bicarbonate absorption. *Am J Physiol* 248: 272-281, 1985.
- Preisig PA, Ives HE y Cragoe EJ Jr: The role of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> antiporter in rat proximal tubule bicarbonate absorption. *J Clin Invest* 80: 970-978, 1987.
- Yoshitomi K, Burckhard B y Frömter E: Rheogenic sodium-bicarbonate cotransport in the peritubular cell membrane of rat renal proximal tubule. *Plügers Arch* 405: 360-366, 1985.
- DuBose TD Jr y Good DW: Effects of diuretics on renal acid-base transport. *Semin Nephrol* 8: 282-294, 1988.
- Alpern RJ, Cogan MG y Rector FC: Effects of extracellular fluids volume and plasma bicarbonate concentration on proximal acidification in the rat. *J Clin Invest* 71: 736-746, 1983.
- Chan Y, Biagi B y Giebisch G: Control mechanism of bicarbonate transport across the rat proximal convoluted tubule. *Am J Physiol* 242: F532-F543, 1982.
- Emmett M, Goldfarb S, Agus ZS y Naris RG: The pathophysiology of acid-base changes in chronically phosphate-depleted rats: bone kidney interactions. *J Clin Invest* 59: 291-298, 1977.
- Battle DC: Segmental characterization of defects in collecting tubule acidification. *Kidney Int* 30: 546-554, 1986.
- Steinmetz PR, Husted RF, Mueller A y Beauwenw R: Coupling between H<sup>+</sup> transport and anaerobic glycolysis in turtle urinary bladder: effects of inhibitors of H<sup>+</sup> ATPase. *J Membr Biol* 59: 27-34, 1981.
- Laski ME y Kurtzman NA: Characterization of acidification in the cortical and medullary collecting tubule of the rabbit. *J Clin Invest* 72: 2050-2059, 1983.
- Steinmetz PR y Lawson LR: Effect of luminal pH of ion permeability and flows of Na<sup>+</sup> and H<sup>+</sup> in turtle bladder. *Am J Physiol* 220: 1573-1580, 1971.
- Schwartz GT y Burg MB: Mineralocorticoid effects on cation transport by cortical collecting tubules in vitro. *Am J Physiol* 235: F576-F585, 1978.
- Stone KD, Seldin DW, Kokko JP y Jacobson HR: Mineralocorticoid modulation of rabbit medullary collecting duct acidification: A sodium-independent effect. *J Clin Invest* 72: 77-83, 1983.
- Hulter HN, Licht JH, Glynn RD y Sebastian A: Renal acidosis in mineralocorticoid deficiency is not dependent on NaCl depletion or hyperkalemia. *Am J Physiol* 236: F283-F294, 1979.
- Jones JW, Sebastian A y Hulter HN: Systemic and renal acid-base effects of chronic dietary potassium depletion in humans. *Kidney Int* 21: 402-410, 1982.
- Tam SC, Goldstein MB, Richardson RMA, Robson WLM, Stinebaugh BJ y Halperin ML: Effect of extracellular fluid volume contraction on distal-nephron hydrogen ion secretion in vivo. *J Lab Clin Med* 96: 442-449, 1980.
- Halperin ML y Jungas RL: The metabolic production and renal disposal of hydrogen ions: an examination of the biochemical processes. *Kidney Int* 24: 709-713, 1983.
- Simon E, Martin D y Buerkert J: Handling of ammonium by the renal proximal tubule during acute metabolic acidosis. *Am J Physiol* 245: 680-686, 1983.
- Tannen RL: Effect of potassium on renal acidification and acid-base homeostasis. *Semin Nephrol* 7: 263-273, 1987.
- Stinebaugh BJ, Schloeder FX, Tam SC, Goldstein MB y Halperin ML: Pathogenesis of distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 19: 1-7, 1981.
- Halperin ML, Goldstein MB, Richardson R y Stinebaugh BJ: Distal renal tubular acidosis syndromes: A pathophysiological approach. *Am J Nephrol* 5: 1-8, 1985.
- Battle DC, Riote A y Schlueter W: Urinary sodium in the evaluation of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 316: 140-144, 1987.
- Battle D y Flores G: Underlying defects in distal renal tubular acidosis: new understandings. *Am J Kidney Dis* (en prensa).
- Lombard WE, Kokko JP y Jacobson HR: Bicarbonate transport in cortical and outer medullary collecting tubules. *Am J Physiol* 244: 289-296, 1983.
- Battle DC y Kurtzman NA: Distal renal tubular acidosis: Pathogenesis and classification. *Am J Kidney Dis* 1: 328-345, 1982.
- Battle 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.
- Battle DC, Sabatini S y Kurtzman NA: On the mechanism of toluene-induced renal tubular acidosis. *Nephron* 49: 210-218, 1988.

32. Strife F, Clardy CW, Varade WS, Prada AL y Waldo FB: Urine to blood carbone dioxide tension gradient and maximal depression of urinary pH to distinguish rate-dependent from classic distal renal tubular acidosis in children. *JPediatr* 122: 60-65, 1993.
33. Albright F, Burnett CH, Parson W, Reifenstein EC y Roos A: Osteomalacia and late rickets. *Medicine* 25: 399-479, 1946.
34. Goldstein MB, Bear R, Richardson RMA, Mardsen PA y Halperin ML: The urine anion gap: a clinically useful index of ammonium excretion. *Am J Med Sci* 292: 198-202, 1986.
35. Battle D, Hizon M, Cohen E y Gutterman C: Urinary anion gap in hyperchloremic metabolic acidosis. *N Eng J Med* 319: 586-587, 1988.
36. Kim GH, Han JS, Kim YS, Jo KW, Kim S y Lee JS: Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 27: 42-47, 1996.
37. Battle 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 Eng J Med* 319: 594-599, 1988.
38. West M, Bendz O, Chen CH, Singer G, Richardson R, Sonnenberg H y Halperin M: Development of a test to evaluate the transtubular potassium concentration gradient in the cortical collecting duct in vivo. *Mineral Electrolyte Metab* 12: 226-233, 1986.
39. Marver D y Kokko JP: Renal target sites and the mechanism of action of aldosterone. *Mineral Electrolyte* 9: 1-18, 1983.
40. Simón J, Mendizábal S, Martínez F, Carles C y Zamora I: Selective effect of mineralcorticoid replacement therapy on renal acid excretion in congenital adrenal hyperplasia. *Acta Paediatr Scand* 79: 652-657, 1990.