



Acidosis tubular renal

Dr. Silvestre García de la Puente

RESUMEN

La acidosis tubular es un síndrome clínico caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica producida por disfunción tubular para la secreción de iones hidrógeno con una función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular. Se clasifica en dos grandes grupos: Acidosis tubular proximal o tipo II y acidosis tubular distal o tipo I. En la acidosis tubular proximal existe disminución en la reabsorción proximal de bicarbonato, que causa bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico. En la acidosis tubular distal disminuye la secreción de iones H⁺ y hay acidosis metabólica crónica. Existen dos variantes de la forma distal; una se acompaña de pérdidas importantes de bicarbonato por la orina, (tipo III), la otra, de hiperkalemia (tipo IV). Ambas pueden ser primarias o secundarias a distintas enfermedades. El signo más común es detención de crecimiento. El diagnóstico se basa en la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica persistente. El examen de orina, la creatinina y los electrolitos séricos y urinarios permiten diferenciar el tipo de acidosis y los estudios de laboratorio y gabinete complementarios permiten diagnosticar una causa secundaria. El tratamiento sintomático es con soluciones alcalinizantes como bicarbonato, citrato de sodio o de potasio, a dosis de 3 a 5 mEq/kg para las formas distales y 10 a 12 mEq/kg para las formas proximales. Este tratamiento se complementa con el etiológico cuando existe una causa secundaria susceptible de ser tratada.

Palabras clave: Acidosis tubular renal, detención de crecimiento, acidosis metabólica, potasio, función tubular.

ABSTRACT

Renal tubular acidosis is a clinical syndrome characterized by hyperchloremic metabolic acidosis as a result of tubular insufficiency for renal secretion of H⁺ ions, in the presence of a normal or near normal glomerular function. There are two main types: Proximal tubular acidosis or type II and distal tubular acidosis or type I. In proximal tubular acidosis there is a diminution in the proximal absorption of bicarbonate which results in bicarbonate wasting and low serum bicarbonate. Distal renal tubular acidosis is characterized by a decreased distal secretion of H⁺ ions which results in metabolic acidosis. There are two variants of the distal type: one of them is associated with bicarbonate wasting in the urine (type III) and the other with hyperkalemia (type IV). All types of renal tubular acidosis may be primary or secondary to various diseases. The most common feature is growth arrest. Diagnosis is based on the presence of persistent hyperchloremic metabolic acidosis. Measurement of urinalysis, creatinine, and serum and urine electrolytes permit the differentiation of the type of renal tubular acidosis, while complementary studies indicate if a secondary condition is present. The treatment is with alkaline solutions of either bicarbonate or citrate of sodium or potassium at 3 to 5 mEq/kg/day for distal acidosis and 10 to 12 mEq/kg/day for proximal acidosis. Treatment of any other additional condition is required.

Key words: Renal tubular acidosis, growth retardation, metabolic acidosis, potassium, tubular function.

La acidosis tubular renal es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica hiperclorémica debida a disfunción tubular para la regulación del equilibrio ácido base, con función glomerular normal o relativamente menos deteriorada que la función tubular. De acuerdo a esta definición, se excluyen las acidosis metabólicas secundarias a insuficiencia renal aguda o crónica, aunque

algunas causas de acidosis tubular renal (ATR), con el tiempo pueden evolucionar a insuficiencia renal.

REGULACION RENAL DEL EQUILIBRIO ACIDO BASE

Para comprender la fisiopatología de la ATR, se revisará brevemente la participación renal en la regulación del equilibrio ácido base. Los riñones realizan cuatro

Médico adscrito al Servicio de Nefrología del Instituto Nacional de Pediatría

Profesor titular del curso de Bioestadística del programa de Maestrías y Doctorados en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud de la UNAM

Profesor adjunto del curso de especialización en Nefrología Pediátrica de la UNAM

Correspondencia: Dr. Silvestre García de la Puente. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C. Col. Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F.

E-mail: garciadelapuerta@hotmail.com

Recibido: abril, 2006. Aceptado: agosto, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

funciones: a) reabsorción del bicarbonato filtrado; b) eliminación del exceso de bicarbonato durante alcalosis metabólica; c) eliminación de ácidos no volátiles con regeneración del bicarbonato consumido; d) eliminación de los aniones o cationes orgánicos no metabolizables que se acumulan después de la sobrecarga de ácidos o bases fijos.

Reabsorción de bicarbonato. En un adulto, se filtran aproximadamente 4300 mEq de bicarbonato (HCO_3^-) por día; el 85% se reabsorbe en el túbulo contorneado proximal; 10 a 15% en la porción ascendente gruesa del asa de Henle y una pequeña cantidad en el túbulo colector. En condiciones normales, prácticamente todo el bicarbonato es reabsorbido y no se excreta en la orina. La figura 1 muestra el mecanismo de la reabsorción del bicarbonato en el túbulo proximal. El ion H^+ es secretado a la luz por el intercambiador $\text{Na}^+ \times \text{H}^+$ (NHE-3) y en menor proporción por la bomba H^+ ATPasa; el H se une al HCO_3^- filtrado y forma ácido carbónico (H_2CO_3) que se transforma por la anhidrasa carbónica luminal (tipo IV) en agua (H_2O) y bióxido de carbono (CO_2); éste se difunde al interior de la célula donde es hidratado por la anhidrasa carbónica citosólica (tipo II) para formar H_2CO_3 , que se disocia en un ion H^+ y un ion HCO_3^- ; el H^+ es secretado y el HCO_3^- sale de la célula por medio de un cotransporte con sodio (NBC-1) o por un intercambiador $\text{Cl}^- \times \text{HCO}_3^-$.

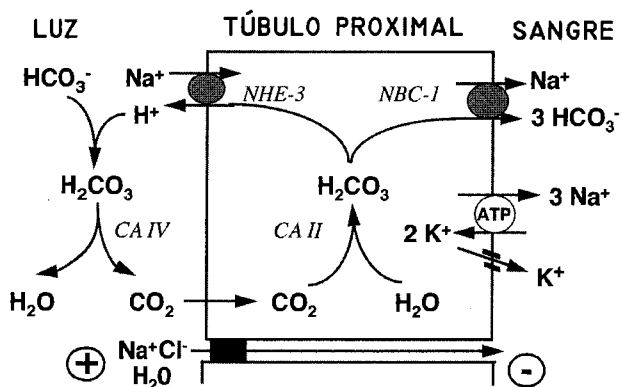


Figura 1. Acidificación en el túbulo proximal.

La reabsorción de bicarbonato normalmente tiene una capacidad máxima llamada Tm que determina el umbral plasmático de bicarbonato y mantiene la concentración plasmática de bicarbonato en límites

normales; cuando el HCO_3^- en el plasma aumenta, es excretado para disminuir su concentración hasta alcanzar la normalidad. Varios factores regulan la reabsorción de bicarbonato, los principales son: la acidosis metabólica o respiratoria, la angiotensina II, la hipokalemia y el furosemide aumentan la reabsorción mientras que el amiloride y la alcalinización del espacio peritubular la disminuyen.

Eliminación de ácidos no volátiles y regeneración de bicarbonato. Durante el metabolismo, se producen ácidos de dos tipos: los volátiles que se eliminan por los pulmones como el CO_2 y los fijos o no volátiles que son amortizados por los sistemas buffer consumiendo HCO_3^- . En los niños, dependiendo del tipo de dieta, la producción diaria de ácido fijo es de 1 a 3 mEq/Kg. Estos ácidos se eliminan por secreción tubular; casi todos los segmentos tubulares lo hacen, aunque la secreción más importante se efectúa por las células α intercaladas del túbulo colector. El mecanismo para efectuar esta secreción, se muestra en la Figura 2. En el interior de la célula se producen H^+ y HCO_3^- en forma semejante a lo que ocurre en la célula proximal; el H^+ es secretado por la H^+ ATPasa y en menor proporción por la $\text{H}^+ \text{K}^+$ ATPasa; en la luz, el H^+ es amortizado por el amoníaco (NH_3) para formar ion amonio (NH_4^+) y por buffers urinarios; el más importante es el fosfato dibásico (HPO_4^{2-}) para formar fosfato monovalente (H_2PO_4^-), otros buffer urinarios con menor participación, son la creatinina y los uratos; el H^+ excretado por los buffers urinarios recibe el nombre de acidez de titulación. El bicarbonato sale de la célula por el lado basolateral por medio del intercambiador $\text{HCO}_3^- \times \text{Cl}^-$ (AE1). Por cada H^+ secretado, se forma una nueva molécula de HCO_3^- ; la diferencia con la célula proximal es que el ion H^+ no es captado por el bicarbonato y no se difunde nuevamente a la luz. El amonio es producido en la célula tubular proximal a partir de la glutamina; en este proceso se forman bicarbonato y amonio; este último es secretado en el túbulo proximal y reabsorbido en la porción ascendente gruesa del asa de Henle; se difunde al intersticio medular por el sistema multiplicador de contracorriente y finalmente es secretado por el túbulo colector. El fosfato proviene del fosfato filtrado que no es reabsorbido.

La excreción neta de ácido por el riñón (ENA) se mide por la fórmula:

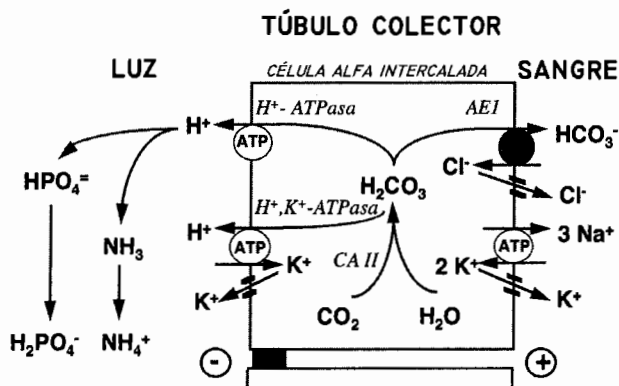


Figura 2. Acidificación en el túbulo colector.

ENA = Amonio + acidez titulable – bicarbonato. En condiciones normales es igual al ácido fijo producido; en un adulto la excreción diaria de ácido sería: $40 + 30 - 0 = 70$ mEq de H⁺ y se forma la misma cantidad de nuevo HCO₃⁻. En la acidosis metabólica, la excreción de ácido aumenta sobre todo por el incremento de la amoniogénesis y la excreción de amonio.

La secreción de iones H⁺ es influida por la reabsorción de sodio en las células principales del túbulo colector ya que esta reabsorción produce electro-negatividad luminal que favorece la secreción del H⁺. En estados de deficiencia o resistencia de aldosterona, disminuye la secreción de protones y ocasiona acidosis distal.

ETIOLOGIA

La ATR tiene varias causas. Se divide en dos grupos: La acidosis tubular proximal (ATP) o tipo II y la acidosis tubular distal (ATD) o tipo I. En la ATP disminuye la reabsorción proximal de bicarbonato y causa bicarbonaturia y disminución del bicarbonato sérico. El defecto puede ser único, que sólo involucra la reabsorción de bicarbonato o puede ser parte de una disfunción tubular proximal generalizada, lo que se denomina síndrome de Fanconi, en el que existe además, glucosuria, hiperaminoaciduria e hiperfosfaturia; esta última causa hipofosfatemia y raquitismo.

En la ATD disminuye la secreción de iones H⁺ y hay menor regeneración del bicarbonato lo que conduce a la acidosis metabólica crónica. Existen dos variantes de la ATD; una se acompaña de pérdidas elevadas de bicarbonato por la orina; se le llama AT tipo III. La otra

se acompaña de hiperkalemia y se denomina AT tipo IV. Tanto la ATP como la ATD pueden ser primarias o idiopáticas y secundarias a distintas enfermedades; las primarias a su vez pueden ser transitorias o permanentes. Las causas de cada una de ellas se muestran en los cuadros 1 y 2. En nuestra experiencia, la mayoría de las ATR son primarias y hereditarias.

Cuadro 1. Causas de acidosis tubular proximal

- I. Aislada
 - A. Primaria
 - Genética
 - Esporádica
 - B. Secundaria
 - Inhibidores de anhidrasa carbónica
 - Sulfas
 - Tetraciclinas caducadas
 - Metales pesados
 - Mieloma múltiple
 - Síndrome de Silver-Russell
 - Síndrome de Sjögren
 - Amiloidosis
 - Deficiencia o resistencia a vitamina D
 - Enfermedad quística medular
 - Síndrome nefrótico
 - Cardiopatías congénitas cianógenas
 - Trombosis de vena renal
- II. Asociada con síndrome de Fanconi
 - A. Primaria
 - Genética
 - Esporádica
 - B. Secundaria
 - Cistinosis
 - Galactosemia
 - Síndrome de Lowe
 - Tirosinosis
 - Glucogenosis
 - Enfermedad de Wilson
 - Intolerancia hereditaria a la fructuosa
 - Citopatías mitocondriales
 - Enfermedad de Leigh
 - Intoxicación con metales pesados
 - Aminoglucósidos
 - Tetraciclinas caducadas
 - Tolueno
 - Ácido valproico
 - Antineoplásicos
 - Mieloma múltiple
 - Síndrome nefrótico
 - Nefritis intersticial aguda
 - Trasplante renal

EPIDEMIOLOGIA

La ATR es un síndrome relativamente frecuente. No se conoce su frecuencia en México. En el Instituto

Cuadro 2. Causas de acidosis tubular distal

-
- A. Primaria
 - Genética
 - Esporádica
 - B. Secundaria
 - Osteopetrosis
 - Deficiencia de anhidrasa carbónica II
 - Síndrome de Ehlers-Danlos
 - Enfermedad de Wilson
 - Eliptocitosis hereditaria
 - Enfermedad de células falciformes
 - Síndrome de Marfán
 - Nefronoptisis
 - Enfermedad de Fabry
 - Hiperoxaluria primaria
 - Hipergamaglobulinemia
 - Síndrome de Sjögren
 - Lupus eritematoso
 - Amiloidosis
 - Hepatitis crónica activa
 - Cirrosis hepática
 - Tiroiditis
 - Nefrocalcinosis
 - Trasplante renal
 - Riñón en esponja
 - Pielonefritis crónica
 - Hipertiroidismo
 - Desnutrición
 - Anfotericina B
 - Litio
 - Tolueno
 - Analgésicos
 - Vanadato
 - Amiloride
 - C. Acidosis tubular distal hiperkalémica
 - Hipoaldosteronismo primario o secundario
 - Insuficiencia suprarrenal
 - Seudohipoaldosteronismo
 - Espirinolactona
 - Triamterene
 - Heparina
 - Trimetoprim
 - Anti-inflamatorios no esteroideos
 - Bloqueadores beta adrenérgicos
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 - Ciclosporina
 - Uropatía obstructiva
 - Nefropatías túbulo intersticiales
 - D. Acidosis tubular distal con pérdida excesiva de bicarbonato
-

Nacional de Pediatría es de 35 casos por cada 10,000 expedientes. La mayoría son idiopáticos.

FISIOPATOLOGÍA

En la ATP la capacidad máxima de reabsorción de bicarbonato (T_m de HCO_3^-) está disminuida; ocasiona

bicarbonaturia y descenso del bicarbonato sérico a un nivel en que la cantidad de bicarbonato filtrada es igual al T_m , es decir, el umbral plasmático de bicarbonato está reducido y la severidad de la acidosis se relaciona con este umbral. Cuando el bicarbonato sérico se encuentra en el umbral (por ejemplo 17 mEq/L), no existe bicarbonaturia y el pH de la orina es ácido (5,5); sin embargo, si se administra bicarbonato para llevarlo a cifras séricas normales, se produce bicarbonaturia y el pH de la orina se torna alcalino. Si se suspende la infusión de bicarbonato, éste bajará paulatinamente hasta llegar al umbral de bicarbonato. Debido a esto, el tratamiento de la ATP requiere administrar grandes cantidades de álcali, distribuidos en las 24 h.

El potasio sérico generalmente es normal, pero cuando se trata a estos pacientes, la bicarbonaturia eleva la excreción de potasio, lo que hace necesario dar suplementos de potasio, usualmente como mezclas de bicarbonato de sodio y potasio. La enfermedad ósea (raquitismo), que acompaña a la acidosis crónica, es discreta, probablemente porque la excreción neta de ácido es normal. En cambio, cuando la ATP es parte del síndrome de Fanconi, el raquitismo es severo debido a la hiperfosfaturia y la hipofosfatemia.

Existen varios mecanismos responsables del trastorno de la reabsorción de bicarbonato en la ATP, ya sea cuando se acompaña de síndrome de Fanconi o si el defecto es único. En este caso se han descrito mutaciones en el gen que codifica para el intercambiador $\text{Na}^+ \times \text{H}^+$ y en el cotrasportador $\text{Na}^+ \times \text{HCO}_3^-$.

En la ATD disminuyen la excreción de amonio y la acidez de titulación, hay moderada bicarbonaturia; el pH urinario es mayor de 6 aún en acidosis. En la ATD clásica, aumentan las pérdidas urinarias de sodio y de potasio. La reabsorción de sodio se reduce y origina contracción de volumen, aumento en la secreción de renina y aldosterona; esto a su vez aumenta la excreción de potasio y causa hipokalemia. En cambio, en la ATD hiperkalémica, la excreción de potasio disminuye y produce hiperkalemia.

Debido a la disminución en la excreción de ácido, los hidrogeniones son amortizados en el hueso y producen descalcificación ósea, hipercalciuria e hiperfosfaturia. Además existe hipocitraturia lo que aunado a la hipercalciuria favorece la nefrocalcinosis y la nefrolitiasis.

Los mecanismos que pueden producir la ATD son los siguientes:

Defecto secretorio. En este caso, las bombas secretoras de protones, la H^+ ATP asa y la H^+-K^+ ATP asa están disminuidas o ausentes. Se han encontrado mutaciones en el gen que codifica para la H^+ ATP asa y en el que codifica para el intercambiador $HCO_3^- \times Cl^-$. Otros defectos son la deficiencia de anhidrasa carbónica tipo II (citoplasmática).

Defecto de voltaje. La secreción de H^+ es favorecida por un potencial eléctrico negativo en la luz tubular, a causa de la reabsorción cortical de sodio. Cualquier circunstancia que disminuya la reabsorción de sodio a este nivel, disminuirá la secreción de protones.

Defectos de permeabilidad. En este caso, una parte del H^+ secretado regresa a la célula y causa disminución en la eliminación del ácido.

Existe un tipo de ATD en la que en condiciones estables se mantiene el equilibrio ácido base; sin embargo, cuando se requiere aumentar la excreción de ácido por algún evento intercurrente, se manifiesta el defecto en la acidificación distal. A ésta se le ha llamado ATD incompleta; probablemente se debe a deficiencias parciales secretoras o de voltaje. Se ha sugerido que este tipo de acidosis, también podría producir nefrocalcinosis.

La ATD hiperkalémica puede deberse a deficiencia de aldosterona o resistencia a la aldosterona. En estos casos el defecto de acidificación se debe a una combinación de defecto secretorio, ya que la aldosterona estimula la H^+ ATPasa y a un defecto de voltaje debido a la disminución en la reabsorción de sodio. Otras causas de ATD hiperkalémica como la producida por amiloride, por una nefropatía obstructiva o por una nefritis intersticial se atribuyen principalmente a defectos de voltaje.

CUADRO CLINICO

El signo predominante es la detención del crecimiento manifestado por disminución en la ganancia de peso y talla; otros síntomas son vómito, muchas veces asociado a reflujo gastroesofágico, anorexia, constipación, poliuria, polidipsia, propensión a la deshidratación con cuadros gastrointestinales intercurrentes. Los lactantes tienen retraso en el desarrollo y en la dentición;

algunos pueden presentar fiebre sin causa aparente, que se corrige con la ingestión de agua. Otros datos clínicos dependen de las anormalidades bioquímicas asociadas; en caso de acompañarse de hipokalemia, hay hipotonía muscular progresiva. El raquitismo es una manifestación temprana en la ATR del síndrome de Fanconi y tardía en la ATD; la nefrocalcinosis o la nefrolitiasis ocurren en la ATD y rara vez en la ATP.

Otras manifestaciones clínicas dependen de la enfermedad responsable en caso de que la ATR sea secundaria; puede haber signos de insuficiencia renal si se debe a nefrocalcinosis o a la enfermedad original. La historia clínica debe incluir los antecedentes familiares pues muchas causas primarias o secundarias son hereditarias. Si la ATR es primaria, puede haber familiares con talla baja y otros con talla normal. Algunas causas hereditarias se deben a síndromes genéticos como el de Silver Russell. En la historia se debe investigar si la ATR es debida a medicamentos como inhibidores de la anhidrasa carbónica, aminoglucósidos, anfotericina B, litio, diuréticos ahorradores de potasio, anti-inflamatorios no esteroideos, bloqueadores beta adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y ciclosporina.

La exploración física puede sugerir una alteración genética o una malformación renal si existen alteraciones de los pabellones auriculares, de la columna lumbosacra, de los genitales o masas renales; o bien, hemihipotrofia facio corporal, cara triangular, clinodactilia de quintos dedos y otras dismorfias.

DATOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Gasometría: Es el examen más importante para confirmar el diagnóstico. Hay acidosis metabólica, pues la causa primaria del trastorno ácido base es el descenso del bicarbonato; la presión parcial de bióxido de carbono (PCO_2) se encuentra reducida como compensación respiratoria; el pH es bajo o normal, lo que depende de la severidad de la acidosis.

Al interpretar una gasometría en los niños, debe tomarse en cuenta que el llanto causa hiperventilación, lo que agrega al trastorno metabólico primario, alcalosis respiratoria aguda, o sea, que el pH puede ser normal o ligeramente elevado y la PCO_2 más reducida de la compensación esperada en relación al descenso

del HCO_3 . Otro aspecto importante es que para evaluar el equilibrio ácido base, no se requiere sangre arterial o arterializada; la sangre venosa obtenida sin torniquete o liberándolo durante la extracción de sangre es útil ya que el pH es 0.02 U más bajo, la PCO_2 4 mm de Hg más alta y el HCO_3 1 mEq más alto. Desafortunadamente, la gasometría no se realiza o no es confiable en la mayoría de los laboratorios clínicos y sólo en algunos hospitales se hace en forma sistemática.

CO₂, Na, K y Cl en suero. La mayoría de los laboratorios clínicos que cuentan con autoanализador, miden el contenido total de CO_2 (TCO_2) y lo informan como tal o como HCO_3 ; para fines prácticos, esta determinación es equivalente, ya que el TCO_2 es igual al HCO_3 más la suma del H_2CO_3 con el CO_2 disuelto en la sangre, que equivale a 0.03 de la PCO_2 , es decir, aproximadamente 1 mEq más que la concentración de HCO_3 ; o sea, si no se cuenta con gasometría, la determinación del CO_2 evalúa el bicarbonato plasmático que es el que más se altera en la acidosis metabólica. La única excepción es la alcalosis respiratoria crónica en la que el HCO_3 se encuentra disminuido como compensación al descenso de la PCO_2 . El Na, suele ser normal, pero puede ser bajo en la AT hiperkalémica asociada a hipoaldosteronismo o a insuficiencia suprarrenal. La cifra de K, varía; usualmente es normal en la ATP sin tratamiento, bajo en la ATD clásica y alto en las AT hiperkalémicas. Al evaluar el K plasmático debe tomarse en cuenta que en acidosis, se eleva debido a que difunde al espacio intracelular en intercambio con hidrógeno. El Cl se encuentra alto, lo que caracteriza a las AT hiperclorémicas.

Brecha aniónica (Anion gap). Representa los aniones no medibles. Se obtiene por la fórmula: $\text{Anion gap} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$. Normalmente es de 12 ± 2 mEq. En la ATR es normal lo que permite diferenciarla de las acidosis por acúmulo de diferentes ácidos orgánicos en los que aumentan sus aniones acompañantes como en la acidosis láctica, diabética o urémica.

Examen general de orina. Debe realizarse con la primera o segunda orina matutina sin que el niño haya ingerido líquidos por 8 h en lactantes y 10 a 12 hs en niños mayores. En estas condiciones, el pH normal es ácido (5.5) y la densidad urinaria, mayor de 1.020. Con algunas excepciones, el pH urinario permite diferenciar el tipo de acidosis. En la ATP, si el bicarbonato

sérico está en el umbral o por abajo del mismo, el pH urinario es de 5.5; cuando se da tratamiento con bicarbonato, el pH aumenta en proporción al bicarbonato sérico debido a la bicarbonaturia; es decir, en acidosis el pH urinario es ácido y cuando el bicarbonato alcanza cifras normales, el pH es alcalino (mayor de 7).

En la ATD, el pH urinario es mayor de 6 y usualmente mayor de 7 independientemente del nivel de bicarbonato sérico debido a la disminución en la excreción de ácido. En la ATD hiperkalémica, el pH urinario generalmente es menor de 5.5 en acidosis y mayor de 6 con HCO_3 normal. La densidad urinaria puede ser baja si la ATR es secundaria a nefritis intersticial, a nefropatía obstructiva, a algunas causas del síndrome de Fanconi o cuando existe nefrocalcinosis. El sedimento urinario puede mostrar cristales de oxalato o fosfato de calcio debido a hipercalcemia. En caso de leucocituria o eritrocituria, podría sugerir la enfermedad causal en unión con el cuadro clínico y de laboratorio.

Calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina. Generalmente son normales, salvo en el síndrome de Fanconi en el que el fósforo está disminuido, el calcio es normal o ligeramente bajo y la fosfatasa alcalina elevada. Cuando disminuye mucho la filtración glomerular, puede haber hipocalcemia e hiperfosfatemia.

Creatinina, urea, ácido úrico. Su determinación permite valorar la función renal. La creatinina es la más útil, ya que la cifra sérica es constante dependiendo de la edad y desarrollo muscular; la creatinina sérica permite calcular la filtración glomerular (FG) de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{FG} = \frac{\text{K x talla (cm)}}{\text{Creatinina plasmática}}$$

K es una constante de 0.45 para niños menores de un año, 0.55 para niños de 1 a 13 años, 0.57 para adolescentes y adultos de sexo femenino y 0.7 para los de sexo masculino. El resultado se expresa en $\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2\text{SC}$.

La urea se eleva cuando disminuye la FG depleción de volumen o hipermetabolismo.

El ácido úrico suele estar reducido en la ATP. Puede estar elevado si disminuye la FG.

Depuración de creatinina. Es la forma de medir la FG más utilizada; sin embargo, clínicamente su exactitud depende de que la orina se colecte adecuadamente y que se anote el tiempo de colección en forma precisa. Para calcularla se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{U \times V}{P} \times \frac{1.73}{SC}$$

U = concentración de creatinina en orina
V = volumen urinario/ tiempo en minutos
P = creatinina plasmática
SC = superficie corporal real en m²

El valor normal en niños mayores de 1 año es de 120 ± 15 mL/min/1,73m² SC y equivale a la filtración glomerular. Debido a los errores en la colección de orina, la forma habitual de calcularlo es con la creatinina sérica.

Determinaciones urinarias de HCO₃, Na, K, Cl, Ca, P, creatinina. Pueden efectuarse todas las determinaciones en la primera orina matutina colectada durante un tiempo corto (aproximadamente dos h) o colectarse la orina de 24 h. En este caso, la determinación de HCO₃ no es válida a menos que se obtenga la orina en condiciones anaeróbicas. En cualquier caso se efectúan determinaciones séricas simultáneas de estas substancias.

HCO₃. En condiciones normales, con bicarbonato plasmático normal o disminuido, prácticamente todo es reabsorbido y no aparece en la orina o se excreta una pequeña cantidad. Un índice para valorar su excreción, mide la fracción excretada de bicarbonato (FeHCO₃) y la relaciona con la filtración glomerular. Se usa la siguiente fórmula:

$$\text{FeHCO}_3 = \frac{U/P \text{ de HCO}_3}{U/P \text{ de creatinina}} \times 100$$

U = Concentración urinaria
P = Concentración plasmática

Normalmente es menor de 2%. En la ATP con bicarbonato plasmático inferior al umbral también es menor a 2%, pero cuando es más alto se eleva a más de 15%

con bicarbonato plasmático normal o alto. En la ATD clásica es de 3 a 5% y en la tipo III, entre 5 y 10%.

Na, K, Cl. Se usan como método indirecto para medir la excreción de amonio, ya que éste no se determina en orina en la mayoría de los laboratorios clínicos. Dado que el amonio es un catión, se excreta acompañado de un anión, principalmente, Cl; éste refleja indirectamente la excreción de amonio. El índice utilizado es el llamado anion gap urinario que se obtiene por la siguiente fórmula:

$$\text{Brecha urinaria (Anión gap)} = (\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}$$

Si el resultado es una cifra negativa, es decir, el Cl mayor que la suma de Na y K, indica una excreción suficiente de amonio; por el contrario si el valor es positivo en presencia de acidosis metabólica, indica menor excreción y por consiguiente, la causa de la acidosis. Su disminución puede deberse a uno de dos factores: defectos en su producción o defectos en su transferencia a la orina final. La producción de amonio disminuye cuando se reduce la FG (insuficiencia renal) o por inhibición de la amoniogénesis inducida por hiperkalemia. La transferencia de amonio puede alterarse por tres factores: a) Disminución de la absorción de amonio en el asa de Henle debido a hiperkalemia o deficiencia de aldosterona; b) alteración en el sistema multiplicador de contracorriente como en las nefritis intersticiales; c) disminución de la secreción de hidrogeniones por alteraciones en las bombas secretoras de hidrógeno, por defectos de voltaje o por alteraciones de permeabilidad.

La excreción urinaria de Na y de K está regulada por distintos factores. En general, en la ATD clásica y en la que se acompaña de pérdida de bicarbonato, el Na y el K urinarios se encuentran elevados; en cambio cuando existe AT hiperkalémica, la excreción de K está disminuida. La excreción de Na está aumentada en casos de AT hiperkalémica debida a insuficiencia suprarrenal, a hipoaldosteronismo o a pseudohipoaldosteronismo.

Ca, P. El calcio permite saber si existe hipercalcemia que es frecuente en la ATD y es causa de nefrocalcinosis. Se puede obtener la excreción de 24 h que normalmente es de 1 a 4 mg/kg; los lactantes pueden excretar hasta 5 mg/kg. Se requiere coleccionar orina, lo cual tiene dificultades, por lo cual se utiliza un índice: relación Ca/creatinina que se obtiene dividiendo la

concentración urinaria de Ca en mg, sobre la concentración urinaria de creatinina en mg. El límite superior normal en adultos y escolares es de 0.2; en preescolares, 0.3 y en lactantes puede ser hasta de 0.6. La calciuria es una guía para valorar la eficacia del tratamiento, ya que desaparece al corregir la acidosis. El fósforo urinario se determina para valorar si no está elevada su excreción como en el síndrome de Fanconi. El índice más utilizado es el porcentaje de reabsorción tubular de fosfato, con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ reabsorción tubular de fosfato} = 1 - \left[\frac{\text{U/P de fósforo}}{\text{U/P de creatinina}} \right] \times 100$$

Normalmente es mayor de 85%; en caso contrario, indica hiperfosfatúria.

Ultrasonido renal. Se efectúa para descartar acidosis secundaria a uropatía o malformación renal. Si muestra alteración se complementa con cistouretrografía miccional y urografía excretora. También es útil para detectar nefrocalcinosis al inicio y durante el seguimiento.

Radiografía de huesos largos y edad ósea. Se efectúan si se sospecha desmineralización ósea y para valorar el crecimiento.

PRUEBAS ESPECIALES

No se realizan rutinariamente ya que son laboriosas y requieren una metodología especial, a menos que sea necesario caracterizar mejor el problema de acidificación o con fines académicos. Estas son:

Titulación de bicarbonato. Se efectúa en pacientes con acidosis espontánea o si no es muy severa, inducida por cloruro de amonio. La prueba consiste en administrar bicarbonato de sodio para elevar el bicarbonato plasmático en unas seis h, hasta 2 mEq/L arriba de lo normal; se colecta orina cada hora para cuantificar el pH, bicarbonato y creatinina; se toma sangre cada hora a la mitad del período de colección para medir gasometría y creatinina. Con estos datos se calculan el Tm, la fracción excretada y el umbral plasmático de bicarbonato. Éste se define como la cifra plasmática en la cual se excretan 0.02 mEq de bicarbonato por 100 mL de filtrado glomerular o el pH de la orina es

superior a 6.8. En los lactantes, el umbral plasmático de bicarbonato es de 21.5 a 22.5 mEq/L y aumenta paulatinamente hasta 24 a 26 en el adolescente. En la ATP se encuentra disminuido al igual que el Tm.

Niveles de amonio, acidez titulable, bicarbonato, creatinina y pH urinario. Se miden simultáneamente con la prueba anterior o se pueden efectuar en una muestra de orina, midiendo el tiempo, si el paciente tiene acidosis espontánea; se determinan además gasometría y creatinina sérica. La excreción de amonio, la acidez titulable y la excreción neta de ácido son bajas en la ATD y normales o ligeramente disminuidas en la ATP. Si el pH urinario, es mayor de 5.5 en presencia de acidosis metabólica, es altamente sugestivo de ATD por defecto secretorio, de voltaje o de permeabilidad. En la mayoría de los casos de ATP, AT tipo IV y ATD incompleta, el pH urinario desciende por debajo de 5.5 pero en los dos últimos casos y a veces en la ATP, la excreción neta de ácido se encuentra disminuida como ocurre en la ATD. La prueba tiene su principal utilidad para diagnóstico de ATD incompleta.

Los valores encontrados por Edelman en niños normales son como se muestra en el cuadro 3.

Cuadro 3.

Edad	Amonio	Acidez titulable (mEq/min/1.73 m ²)	pH urinario
Lactantes (1 a 6 meses)			
Periodo control	32 ± 6.6	53 ± 9.8	5.32 ± 0.17
En acidosis por cloruro de amonio	57 ± 8.6	62 ± 9.8	4.9 ± 0.07
Niños (7 a 12 años)			
Periodo control	25 ± 6.4	15 ± 4.8	6.25 ± 0.37
En acidosis por cloruro de amonio	80 ± 7.4	50 ± 6.2	4.87 ± 0.11

Determinación de la PCO₂ urinaria en orina alcalina. Cuando la orina tiene un pH mayor de 7.8, los hidrogeniones secretados distalmente, se unen al HCO₃ para formar H₂CO₃ el cual es muy lentamente deshidratado a CO₂ debido a que en el túbulo distal no hay anhidrasa carbónica luminal, lo que aumenta la PCO₂ en la orina. La prueba se puede realizar simultáneamente con la titulación de bicarbonato o en forma aislada infundiendo bicarbonato de sodio hasta alcanzar el pH urinario deseado, momento en el que se mide la PCO₂ urinaria y plasmática por lo menos en dos determinaciones. En condiciones normales la PCO₂ urinaria es 20 mm de Hg, superior a la PCO₂ plasmática. Este gradiente se

denomina U-B PCO_2 ; cuando es bajo, indica un defecto secretorio o de voltaje; es normal en los defectos de permeabilidad. Es útil principalmente para la ATD incompleta en la que se encuentra baja.

Citratos en orina. Se determinan en la orina de 24 h más determinación de creatinina. Los valores normales son los siguientes:

Masculino: Más de 128 mg de citrato/ g de creatinina.

Femenino: Más de 300 mg de citrato/ g de creatinina.

En pacientes con ATD, con excepción de la mayoría de las formas hiperkalémicas, existe hipocitraturia, que favorece la nefrocalcinosis y nefrolitiasis.

GUÍA PRÁCTICA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ATR

En los niños con detención del crecimiento, se debe descartar una causa renal, como infección urinaria, glomerulopatía, insuficiencia renal o una tubulopatía; entre estas destaca por su frecuencia la ATR. En este caso, puede haber los síntomas mencionados previamente o únicamente la falta de aumento de peso. No es obligado realizar todos los exámenes de laboratorio listados previamente en primera instancia. Recomendamos realizar los siguientes estudios: Determinación en suero de creatinina, urea, ácido úrico; gasometría venosa, Na, K, Cl, CO_2 , Ca, P; de examen general de orina en una muestra matutina sin ingestión de líquidos por 8 a 12 h, para medir creatinina, Na, K, Cl y HCO_3 , Ca y P. Con estos estudios se pueden sospechar o diagnosticar las nefropatías señaladas y se valoran casi completamente las ATR.

El diagnóstico de ATR se apoya primero en la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica con brecha-anión (anion gap) normal. En segundo lugar, se valora la FG por la creatinina sérica para saber si hay insuficiencia renal, glucosuria, hipofosfatemia e hiperfosfatemia, que sugiera el diagnóstico de síndrome de Fanconi. Por último, se miden el pH urinario, el K plasmático y urinario, se calcula la fracción excretada de bicarbonato y la brecha-anion urinario como método indirecto para la medición de amonio. Con estos datos, se puede caracterizar con bastante precisión, el tipo de ATR de que se trate como se muestra en el cuadro 4.

Cuadro 4. Diagnóstico diferencial de acidosis tubular

	ATP	ATD	ATD con pérdida de bicarbonato	ATD hiperkalémica
Con bicarbonato plasmático bajo				
K plasmático	NI o ↓	↓	NI o ↓	↑
K urinario	NI o ↑	↑	↑	↓
pH urinario	< 5.5	> 6	> 6	< 5.5
Anion gap urinario	Negativo	Positivo	Positivo	Positivo
Fe de HCO_3	< 2 %	< 5 %	< 10%	< 5 %
Ca urinario	NI	↑	↑	NI o ↑
Amonio urinario	NI o ↓	↓	↓	↓
Acidez titulable	NI	↓	↓	↓
Con bicarbonato plasmático normal				
K plasmático	NI o ↓	NI o ↓	NI o ↓	NI o ↑
K urinario		↑	↑	↑
pH urinario	> 6	> 6	> 6	> 6
Anion gap urinario	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
Fe de HCO_3	> 15 %	3 a 5 %	5 a 10 %	3 a 5 %
Ca urinario	NI	NI o ↑	NI o ↑	NI
Amonio urinario	NI	↓	↓	↓
Acidez titulable	NI	↓	↓	↓

Una vez diagnosticado el síndrome de ATR, se valora si es primario o secundario a las causas listadas en los cuadros 1 y 2. Esto último es muy importante porque la mayoría requiere tratamiento específico. Posteriormente se pueden pedir estudios de laboratorio y gabinete necesarios para completar el diagnóstico. Se puede iniciar el tratamiento y diferir los estudios como ultrasonido renal y gasometría (o exclusivamente HCO_3 o CO_2), Cl, K, Na, y EGO para valorar la respuesta a la terapéutica. El paciente debe referirse al nefrólogo pediatra cuando el médico tratante considere que la opinión del especialista es importante, para confirmar el diagnóstico, cuando la evolución no es adecuada, cuando la ATR no es primaria o cuando disminuye la FG.

TRATAMIENTO

El tratamiento es de dos tipos: El de la causa del síndrome de ATR y el sintomático, para corregir las alteraciones metabólicas.

El objetivo inmediato del tratamiento es corregir la acidosis metabólica y encontrar la dosis adecuada de mantenimiento del alcalinizante. Los objetivos mediatos son el aumento de peso y talla del paciente

de acuerdo a su edad y evitar las complicaciones de la acidosis crónica.

Los alcalinizantes más usados son el bicarbonato de sodio, mezclas de bicarbonato de sodio y de potasio y soluciones de citratos. La dosis habitual que se requiere es de 3 a 5 mEq/Kg/día en la ATD y 10 a 15 mEq/Kg/día en la ATP repartidas en 4 dosis. Como regla general, se comienza con una dosis baja, ajustándola cada 3 a 4 días hasta corregir la acidosis metabólica. Posteriormente se vigila a los pacientes periódicamente y se registran: el crecimiento, los electrolitos, la creatinina y el estado ácido-base; se reduce o se aumenta la dosis del álcali de acuerdo a la evolución.

El problema principal en niños pequeños es que acepten el alcalinizante. Los padres deben buscar la forma para lograrlo; mezclándolo con agua, jugo, leche o solo y decidir cual alcalinizante tolera mejor. Los niños mayores pueden deglutir cápsulas con bicarbonato o citrato de sodio o de potasio en proporciones adecuadas.

Durante el tratamiento de la ATP, la bicarbonaturia produce pérdidas de sodio y potasio; para evitar éste último se administra bicarbonato de potasio, por ejemplo 2/3 de bicarbonato de sodio y 1/3 de bicarbonato de potasio. El tratamiento dura mientras el bicarbonato plasmático se encuentre bajo o normal; cuando el bicarbonato se eleve, a más de 23.5 mEq/L en los lactantes y preescolares, se reduce la dosis progresivamente hasta suspenderlo sin que el bicarbonato descienda a menos de 22 mEq/L o que no haya alcalosis respiratoria crónica.

Los mEq que contienen los principales alcalinizantes utilizados son:

-Bicarbonato de sodio: 1 mEq = 84 mg; un gramo equivale a aproximadamente 12 mEq.

-Bicarbonato de potasio: 1 mEq = 100 mg; un gramo equivale a 10 mEq.

-Soluciones de bicarbonatos:

Bicarbonato de sodio: 42 g

Bicarbonato de potasio: 50 g

Agua destilada 1000 mL

Jarabe de grosella u otro jarabe para mejorar el sabor (opcional).

Cada mL contiene 0.5 mEq de bicarbonato de sodio, 0.5 mEq de bicarbonato de potasio y 1 mEq de bicarbonato.

Bicarbonato de sodio 56 g

Bicarbonato de potasio 33 g

Agua destilada 1000 mL

Jarabe de grosella u otro jarabe para mejorar el sabor (opcional).

Cada mL contiene 0.66 mEq de bicarbonato de sodio y 0.33 mEq de bicarbonato de potasio y 1 mEq de bicarbonato.

-Solución de citratos:

(Solución de Shohl's)

Acido cítrico 140 g

Citrato de sodio 90 g

Agua destilada 1000 mL

Cada mL contiene 1 mEq de base (el citrato se convierte a bicarbonato)

-Bicitra (Solución comercial) 5 mL contienen:

Acido cítrico 300 mg

Citrato de sodio 500 mg

Cada mL contiene 1 mEq de base

-Polycitra (Solución comercial) 5 mL contienen:

Acido cítrico: 334 mg

Citrato de sodio 500 mg

Citrato de potasio 550 mg

Cada mL contiene 2 mEq de base

En el síndrome de Fanconi, se deben corregir la acidosis, la hipofosfatemia y la enfermedad ósea, lo que se logra con soluciones de fosfatos (0.5 a 3 g por día) y vitamina D, usualmente como la forma activa, es decir, calcitriol, 0.25 µg diarios o cada tercer día. Una complicación seria con la terapéutica, es hipercalcemia, hipercalcemia y nefrocalcinosis, lo que requiere vigilancia periódica y reducir o suspender la vitamina D.

En la acidosis hiperkalémica secundaria a nefropatías tubulointersticiales con disminución de la FG, se restringe el K en la dieta y se administran pequeñas dosis de mineralocorticoide con lo que suelen corregirse la hiperkalemia y la acidosis; sin embargo, el mineralocorticoide está contraindicado en caso de hipertensión arterial o edema porque propician la retención de sodio. La furosemida también corrige los trastornos y en caso necesario se pueden dar pequeñas dosis de alcalinizante sin potasio.

En la ATD hiperkalémica sea secundaria a deficiencia de aldosterona sola o combinada con deficiencia de

glucocorticoides, es necesario el reemplazo hormonal. En caso de pseudohipoaldosteronismo, se deben dar suplementos de sodio, como cloruro o como bicarbonato.

COMPLICACIONES

Se deben principalmente al retraso en el diagnóstico y tratamiento apropiados, tanto el sindrómico, como de la enfermedad causante de la ATR. Las más importantes son retraso del crecimiento y desarrollo, desmineralización ósea, nefrocalcinosis, hipotonía o parálisis muscular y progresión a IRC como consecuencia de la nefrocalcinosis o de la enfermedad original que no haya sido tratada.

PREVENCIÓN

Va dirigida a evitar las complicaciones, lo que se logra con el diagnóstico y tratamiento tempranos. En la ATR de origen genético, se debe investigar a hermanos o familiares y ofrecer consejo genético de acuerdo al tipo de herencia. Si se diagnostica alguna de las enfermedades que potencialmente pueden producir ATR, los estudios de laboratorio pertinentes descartarán o ratificarán el diagnóstico y se podría prescribir el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

- Alvaranga R, González del Angel A, Del Castillo V, García de la Puente S, Maulen I, Carnevale A. Renal tubular acidosis in the Silver-Russell síndrome. *Am J Med Genetics* 1995;56:173-5
- Battle D, Flores G. Underlying defects in distal renal tubular acidosis: New understandings. *Am J Kidney Dis* 1996;27:896-915.
- Battle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. The use of urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988;318:594-9.
- Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992;121:233-41.
- Capasso G, Saviano C, Rizzo M, et al. Update on renal acidification: A physiological view. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:243-8.
- Carlisle E, Donnelly SM, Halperin ML. Renal tubular acidosis (RTA): Recognize the ammonium defect and pHorget the urinary pH. *Pediatr Nephrol* 1991;5:242-8.
- Clague A, Krause H. Broadsheet number 40: The diagnosis of renal tubular acidosis. *Pathology* 1997;29:34-40.
- Covián GA, García de la Puente S, Zaltzman GS. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con acidosis tubular renal en el Instituto Nacional de Pediatría [Tesis de subespecialidad] Universidad Nacional Autónoma de México. 2003.
- DuBose TD Jr. Reclamation of filtered bicarbonate. *Kidney Int* 1990;38:584-9
- Edelmann CM Jr, Boichis H, Rodríguez Soriano J, Stark H. The renal response of children to acute ammonium chloride acidosis. *Pediatr Res* 1967;1:452-60.
- Edelmann CM Jr, Rodríguez Soriano J, Boichis H. Renal bicarbonate reabsorption and hydrogen ion excretion in normal infants. *J Clin Invest* 1967;46:1309-17.
- Eiam-Ong S, Sabatini S. Biochemical mechanisms and regulation of hydrogen transport in renal tubules. *Miner Electrolyte Metab* 1996;22:366-81.
- Gregory MJ, Schwartz GJ. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. *Semin Nephrol* 1998;18:317-29.
- Hayashi M. Physiology and pathophysiology of acid-base homeostasis in the kidney. *Intern Med* 1998;37:221-25.
- Igarashi T, Sekine T, Inatomi J, Seki G. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2171-7.
- López HMA. Acidosis tubular distal primaria: Comunicación de dos casos y revisión de la literatura. *Med Int Mex* 2002;18:263-67.
- Rocha MG, García de la Puente S. Utilidad de la recolección de orina de 2 horas para el diagnóstico de acidosis tubular renal. Comparación con el Tm de bicarbonato y la capacidad de acidificación urinaria [Tesis de subespecialidad] Universidad Nacional Autónoma de México. 2002.
- Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-70.
- Schwartz JH. Renal acid base transport: The regulatory role of the inner medullary collecting duct. *Kidney Int* 1995;47:333-41.
- Smulders YM, Frissen J, Slaats EH, Silberbusch J. Renal tubular acidosis. *Arch Intern Med* 1996;156:1629-36.
- Van T, Hoff WG. Molecular developments in renal tubulopathies. *Arch Dis Child* 2000;83:189-91.
- Wrong O. Distal renal tubular acidosis: the value of urinary pH, pCO₂ and NH₄ measurements. *Pediatr Nephrol* 1991;5:249-55.

