A microscopic image of kidney tubules, showing various cross-sections of tubules with different cellular structures and lumens. The tubules are stained in shades of purple and pink, highlighting their intricate cellular details and the arrangement of cells within the tubules.

Acidosis Tubular Renal

Dra. Ethel Barraza Sierra

Residente de Pediatría 1er año

27/02/24

Hoja de Ruta

- Epidemiología
- Fisiología renal
- Equilibrio acido base
- Definición
- Clasificación
- ATR tipo I
- ATR tipo II
- ATR tipo IV
- Clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Conclusión
- Bibliografía

Epidemiología

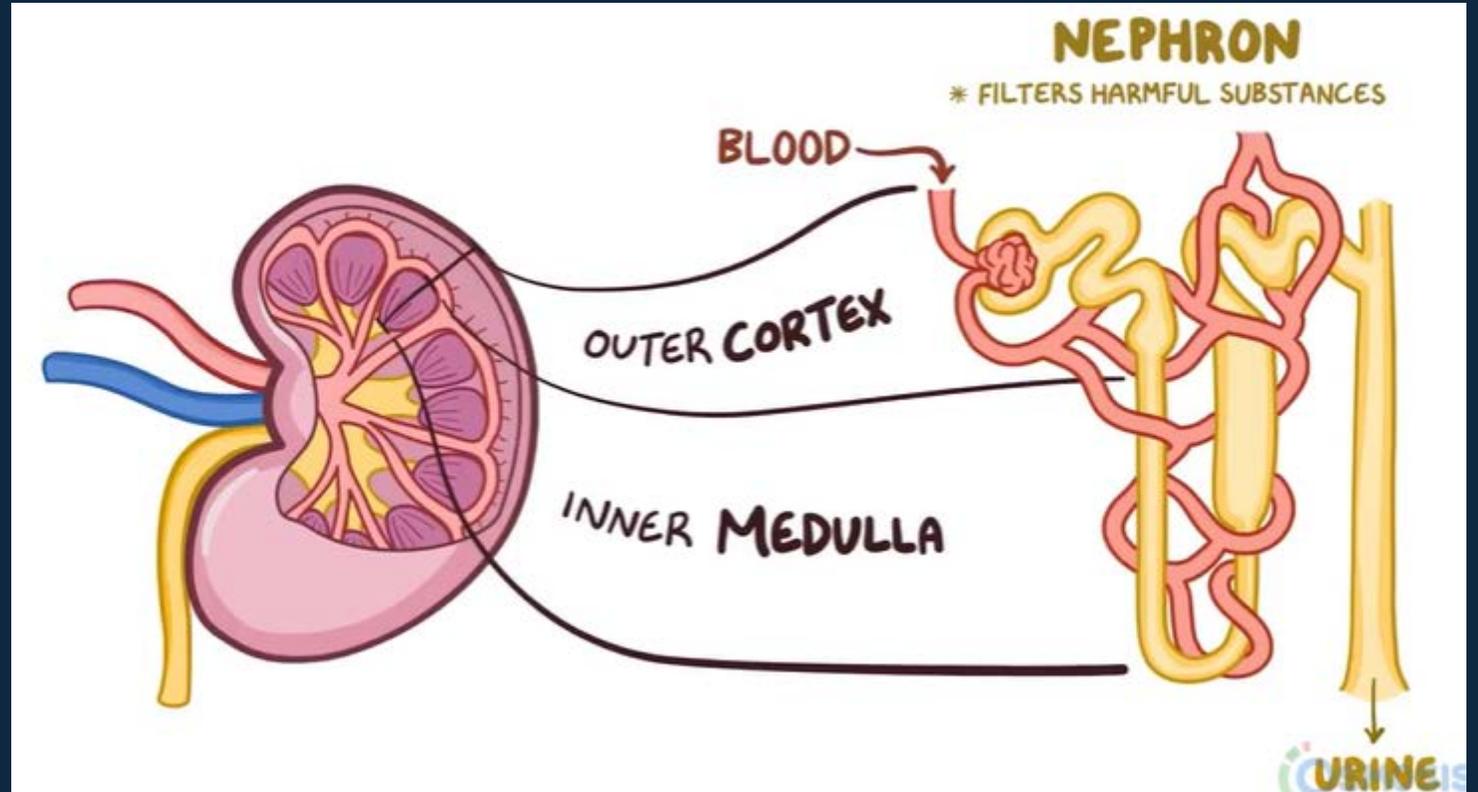
- La acidosis tubular renal distal tipo 1, considerada como rara o minoritaria, con una prevalencia estimada de 0,46/10.000 habitantes o de 1 caso por cada 100.000 habitantes.
- La ATRp hereditaria aislada es muy infrecuente, su prevalencia es desconocida.

Fisiología Renal

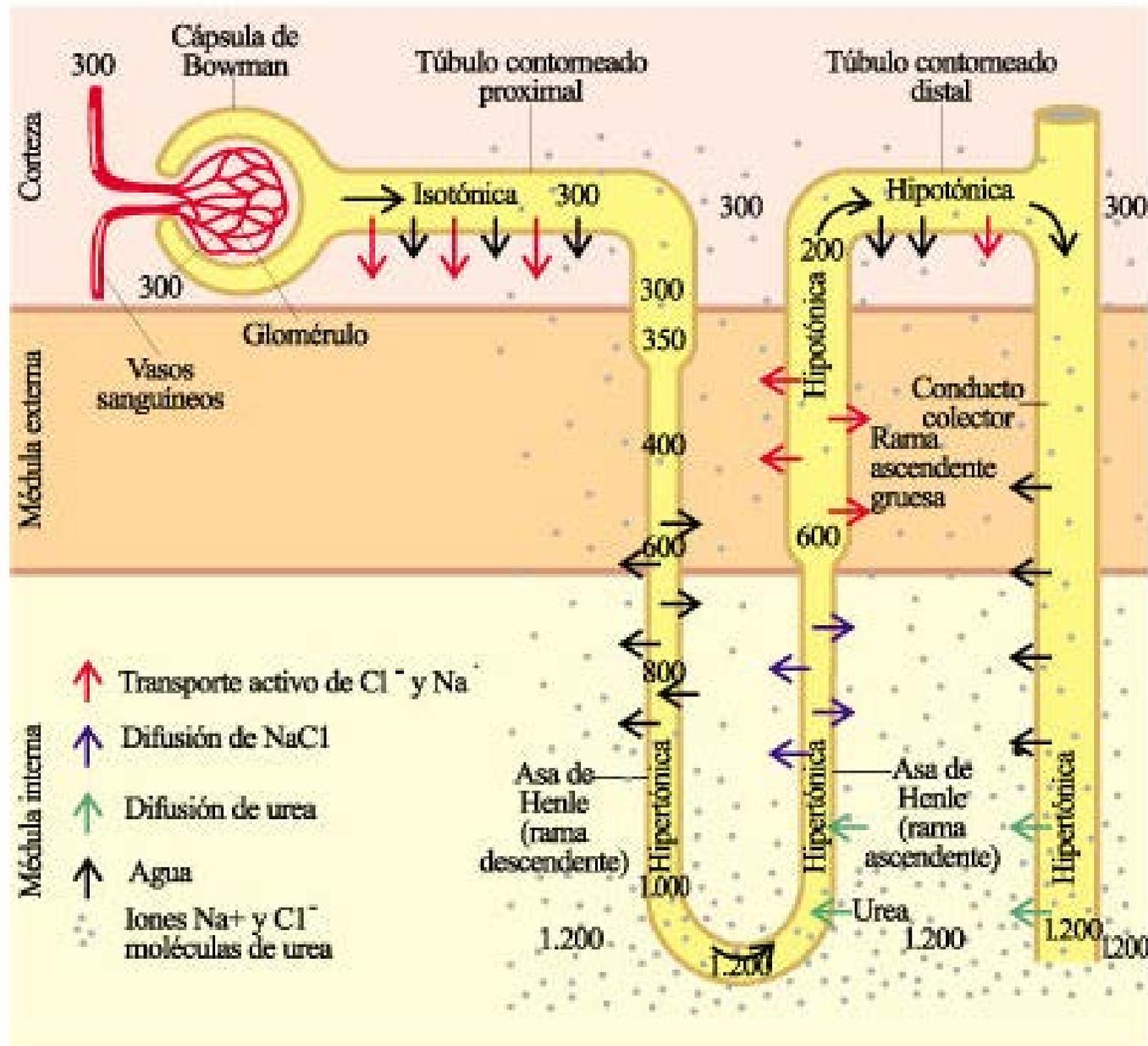
Funciones del riñón

1. Eliminación de Toxinas
2. Regulación
 - Electrolitos
 - Osmolaridad
 - Volemia
 - pH (A/B)
3. Hormonal
 - EPO
 - 1,25 OH Colecalciferol
4. Gluconeogénesis

VOL: 0,5-1 ml/kg/h

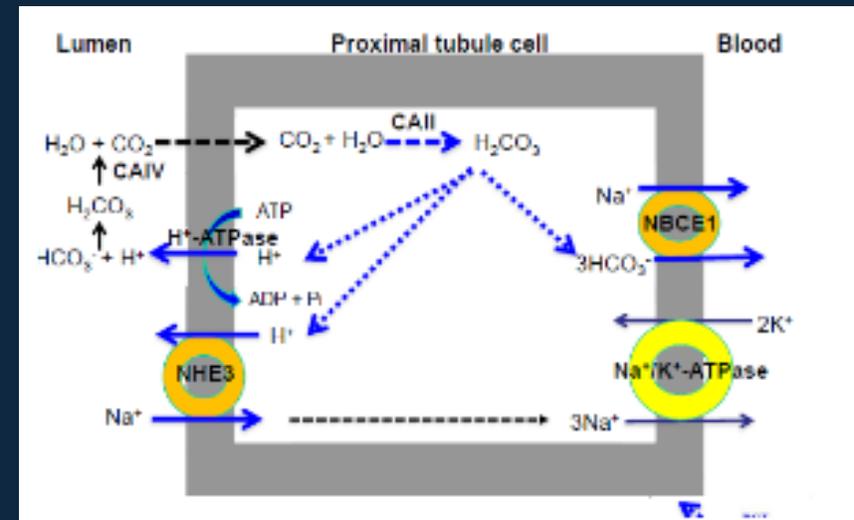
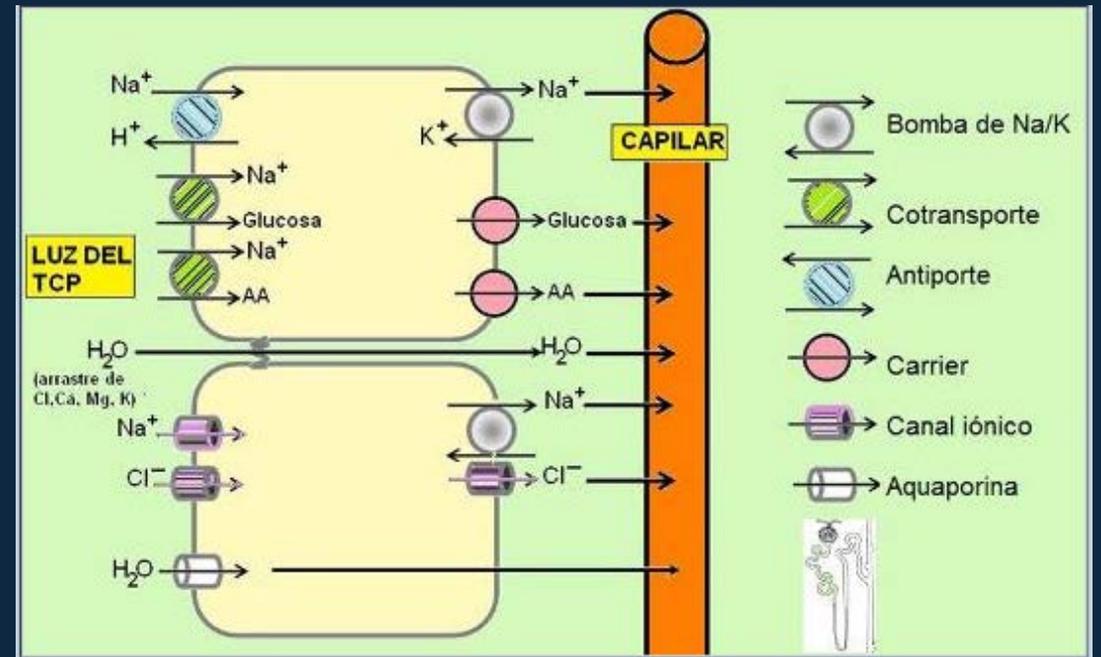


Fisiología renal



Túbulo contorneado proximal

- Membrana basolateral: bomba $3\text{Na}^+-2\text{K}^+$ ATPasa: principal gradiente eléctrico.
- Permite ingreso de Na^+ unidos a transportadores y permite el cotransporte de otros compuestos.
- Agua: por gradiente osmótico y acción de AQP1).
- Na^+ : 25% con HCO_3^- y 75% con Cl^- .
- K^+-Cl^- : paracelular, mecanismo pasivo.



FISIOLOGIA

Rama delgada de Henle:

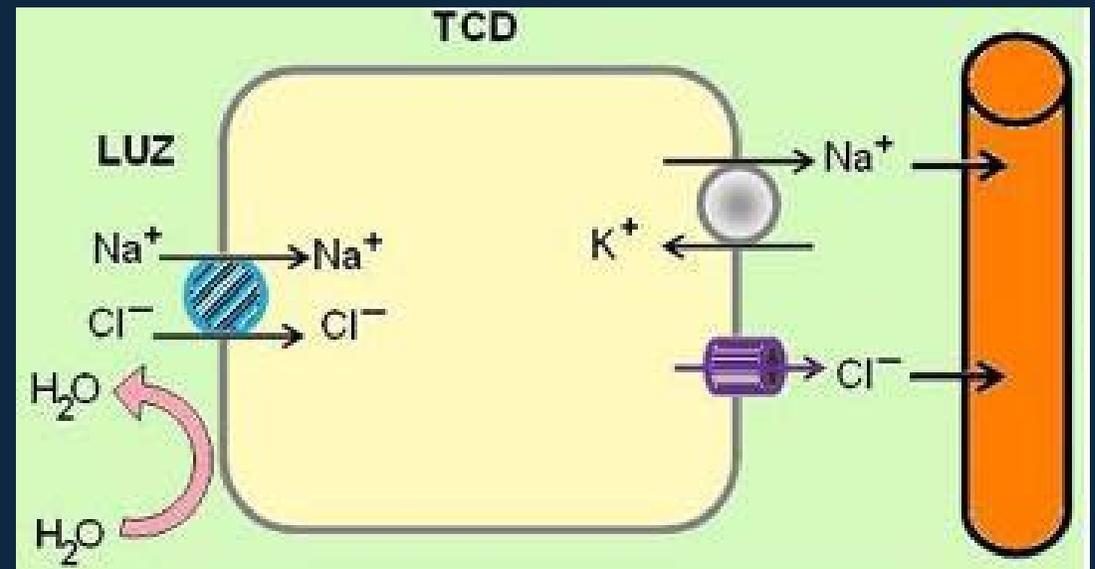
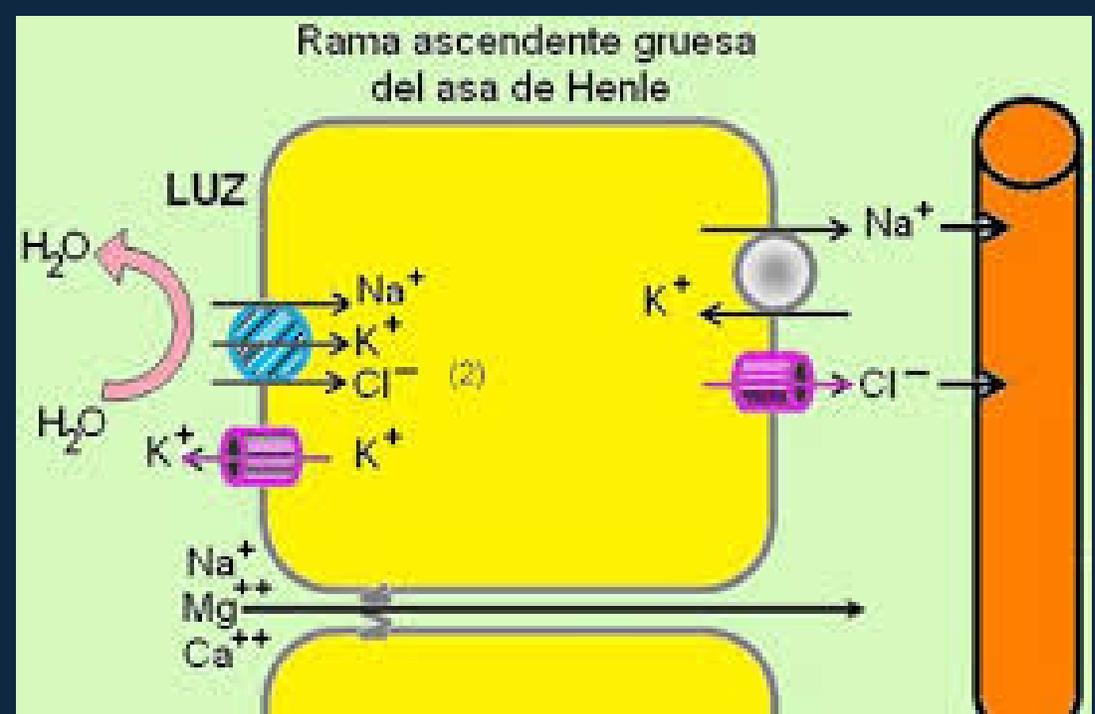
- No hay reabsorción de solutos, solo agua.
- Mediado por AQ1.

Rama ascendente gruesa Henle:

- Reabsorción activa de Na Cl, e iones K⁺, Mg⁺⁺ y Ca⁺⁺: cotransportador específico Na⁺-K⁺-2Cl.
- No hay reabsorción de agua.

Túbulo contorneado distal:

- Na⁺-Cl⁻ por cotransportador.



FISIOLOGÍA METABOLISMO ÁCIDO-BASE

En condiciones fisiológicas, el LEC tiene un pH alcalino —pH 7.40 ± 0.5

A pesar de la abundante cantidad de H^+ que se producen diariamente.

La producción de H^+ en el adulto es de 1 mmol/kg/día , mientras que en niños es $2 \text{ a } 3 \text{ mmol/kg/día}$.

La principal fuente de H^+ orgánicos deriva de la dieta proteica (metabolismo aá): leucina, isoleucina, metionina y lisina

y de la formación de hidroxiapatita desde los depósitos de calcio y fosfato en el crecimiento óseo.

Para que los riñones excreten esa abundante cantidad de H^+ se necesitaría reducir el pH urinario a 1.5,

lo cual no ocurre porque se ocasionaría un daño en el tracto urinario.

En cambio, en condiciones fisiológicas, la orina mantiene un pH ácido de 5.5 a 6.5

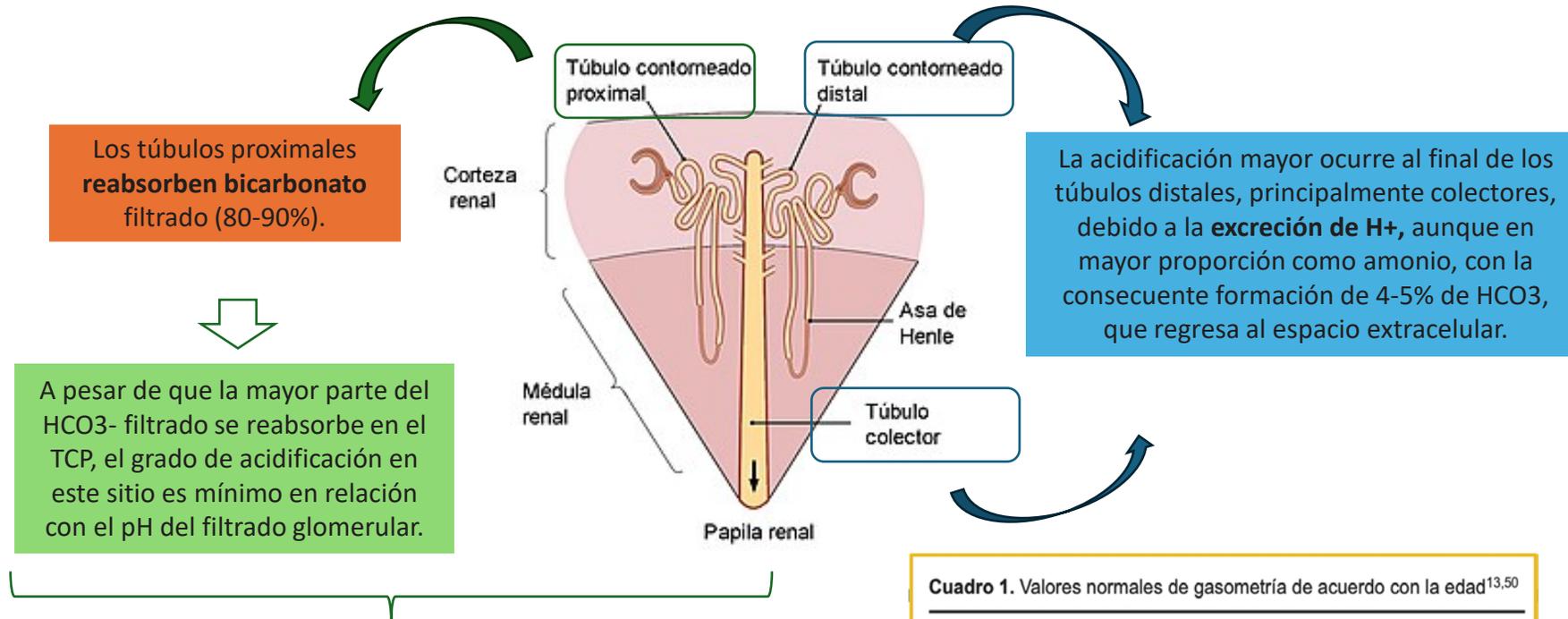
ya que los H libres se unen a moléculas amortiguadoras de amoníaco (NH_3) para luego formar amonio (NH_4^+) y excretarse.

Además, los H^+ libres se unen a

fosfatos (para formar ácido fosfórico)

y sulfatos (para formar ácido sulfúrico).

FISIOLOGÍA RENAL ÁCIDO - BASE



En la edad pediátrica el **umbral de reabsorción tubular proximal de HCO_3^-** es dependiente de la edad y menor en los lactantes, razón por la cual la concentración plasmática HCO_3^- es reducida en los niños en condiciones normales...

Cuadro 1. Valores normales de gasometría de acuerdo con la edad^{13,50}

Edad	pH	PaO_2 (mmHg)	PaCO_2 (mmHg)	HCO_3^- (mEq/l)
Recién nacido				
■ Prematuro	7.20-7.25	50-60	50-55	16-18
■ Término 1 día	7.26-7.27	60	55	13-22
< 28 días	7.37	70	33	20
Lactante				
1-24 meses	7.40	90	34	20
2-18 años	7.39	96	37	22-24
Adulto	7.35-7.45	90-110	35-45	24-26

Rodríguez Soriano J. J Am Soc Nephrol 13: 2160–2170, 2002

Muñoz R., Escobar L, Medeiros M. Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(3):178-194

Mecanismo	Condición causante	Anion GAP
↓ HCO ₃ o precursores.	Diarrea	Normal
	ATR tipo 2 (proximal)	
	Tratamiento post-cetoacidosis.	
	Inhibidores de la anhidrasa carbónica	
	Derivación urinaria	
↑ Producción de ácido	Acidosis láctica	↑
	Cetoacidosis (diabética; por inanición; alcohólica)	↑
	Acidosis D-láctica	↑ / normal (por excreción de d-lactato como Na ⁺ y K ⁺ en orina)
	Acidosis piroglutámica	↑
	Aspirina	↑
	Metanol	↑
	Etilenglicol	↑
	Dietilenglicol	↑

	Propilenglicol	↑
	Tolueno	↑ / normal *La exposición temprana o disfunción renal ocasiona un AG elevado, si la función renal se preserva y la exposición es tardía, el AG es normal.
↓ Excreción renal de ácido	Disfunción renal severa	↑
	Disfunción renal moderada	Normal
	ATR tipo 1 (hipokalemia)	
	ATR tipo 4	
	Defecto de voltaje	
Infusión salina de gran volumen	Acidosis por difusión	Normal

Acidosis Tubular

Síndrome clínico caracterizado por:

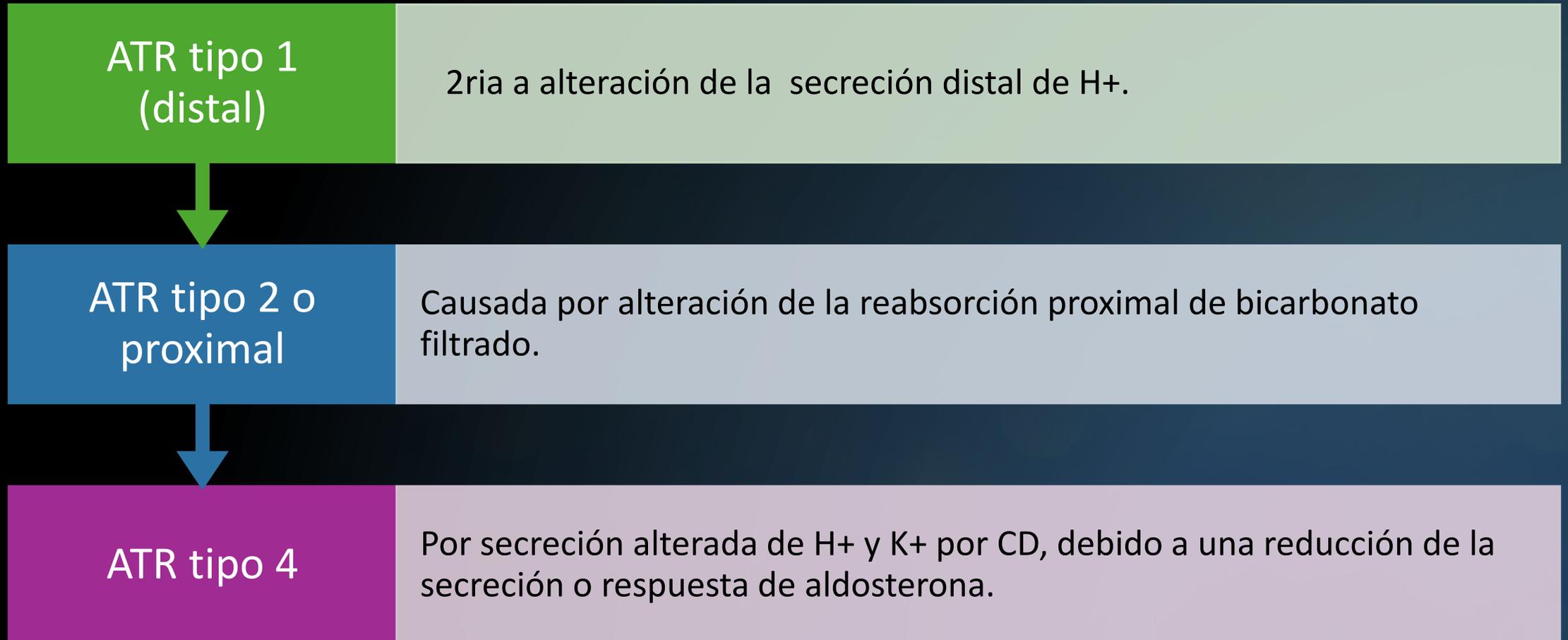
- Reducción de la reabsorción tubular por bicarbonato (HCO_3^-) (<22-24 mEq/l en niños y <20 en adultos)
- Secreción distal de H^+
- Ambos

Una capacidad deteriorada para la excreción de H^+ en la acidosis metabólica hiperclorémica e hiperkalemia, con una función glomerular conservada.

Acidosis urémica

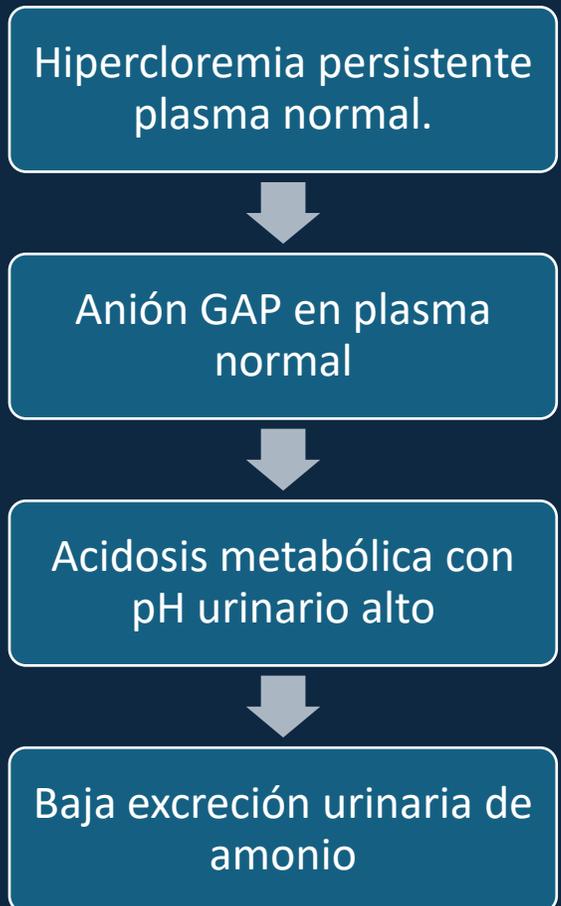
- TFG baja
- Acidosis metabólica normo o hipoclorémica
- Aumento del desequilibrio aniónico plasmático.

Los RTA se clasifican principalmente en tres tipos según la fisiopatología y las características clínicas y de laboratorio.



ATR tipo I (distal)

- Primera forma de ATR descrita. Se informó como entidad clínica en 1935; la designación como dRTA siguió en 1951.
- Incapacidad de disminuir el pH urinario $<5,5$ a pesar de acidosis metabólica sistémica 2ria a disminución en la secreción de iones H^+ en DCT.
- Se asocia con hipercalciuria, hipocitraturia y nefrocalcinosis.
- **Causas:** Defectos genéticos
Enfermedades autoinmunes: LES, Sd de sjögren
- Drogas: Anfotericina B
Vanadato
Ifosfamida
Litio
Foscarnet.
Trastornos sistémicos.



Síntomas

- RN: Vómitos, Poliuria, Deshidratación, falta de ganancia ponderal.
- Niños mayores: retraso de crecimiento, poliuria y estreñimiento. Pueden aparecer debilidad muscular y episodios de parálisis flácida como consecuencia de la hipopotasemia.
- Adolescentes y adultos: litiasis, nefrocalcinosis y dolores óseos o articulares (osteomalacia).

Examen físico

signos de deshidratación, desnutrición y raquitismo.

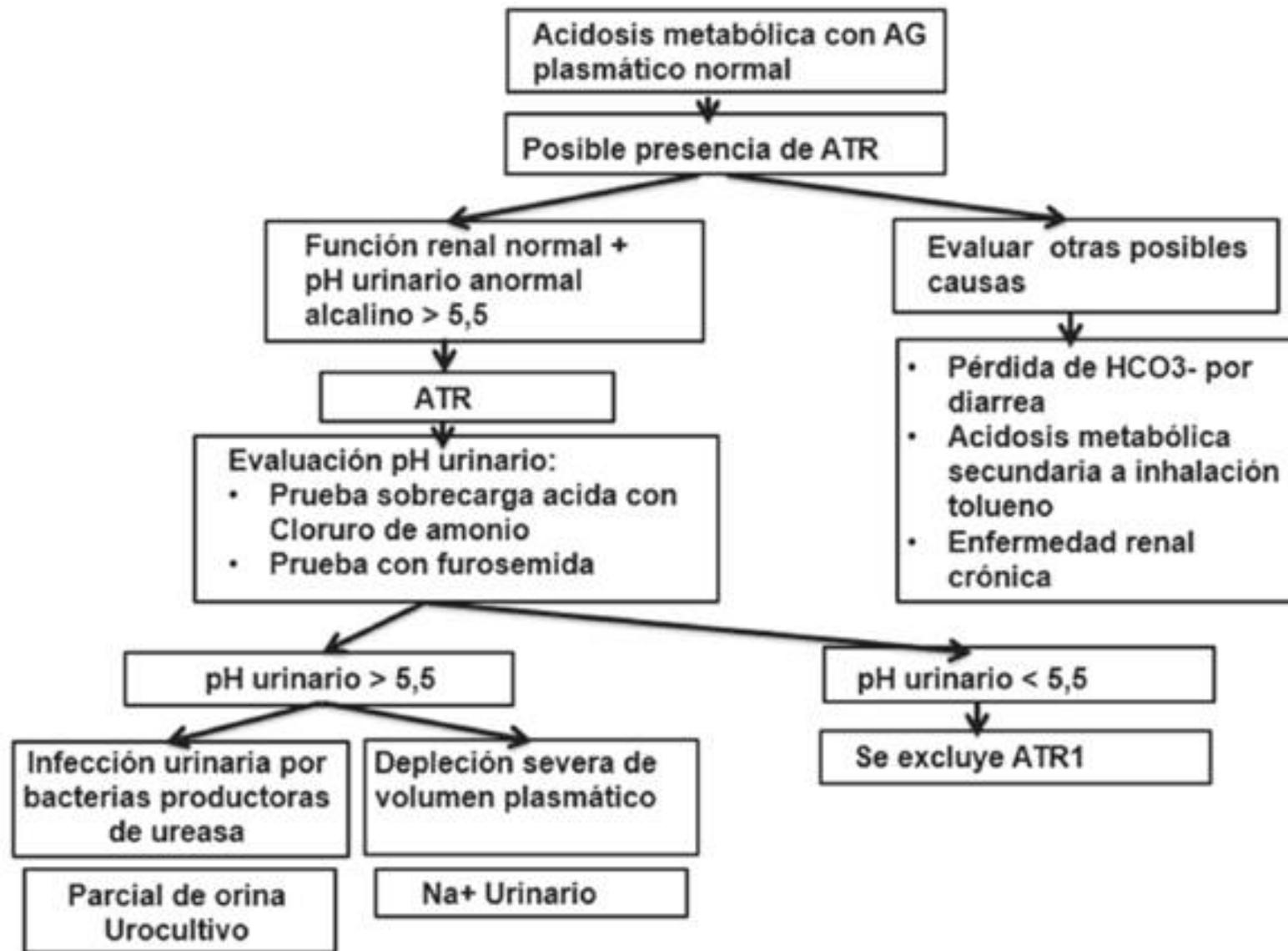
- Investigar siempre asociación con sordera nerviosa, puede ser progresiva y muchos pacientes superan el screening de sordera neonatal → hipoacusia tardíamente.

Examen	Valor
pH urinario	↑ (>5.4)
HCO ₃ ⁻ sérico	↓ Considerar valores normales de acuerdo con la edad: - Niños <2 años: <18 mEq/L - Niños de 2-5 años: <19 mEq/L - Mayores de 5 años: <20 mEq/L
K ⁺ sérico	↓ (<3.5 mmol/L)
Cl ⁻ sérico	↑
Brecha aniónica	Normal
Ca ⁺ urinario	↑
K ⁺ urinario	↑
Amonio urinario	↓
Acidez titulable	↓

Clasificación	ATR tipo 1a	ATR tipo 1b	ATR tipo 1c
Gen comprometido	SLC4A1	ATP6V1B1	ATP6V0A4
Locus	17q21-22	2p13	7q33-34
Transportador defectuoso	AE1	Subunidad B1 de la H ⁺ -ATPasa	Subunidad A4 de la bomba de protones
Clinica	Puede coexistir con esferocitosis hereditaria y ovalocitosis del sureste asiático	Alteración en la homeostasis endolinfática del pH y la función de las células ciliares con sordera asociada. Se presenta acidificación en la maduración del semen.	Se genera afectación a nivel renal o del oído, llegando incluso a sordera tardía.

Poh (2023). Acidosis tubular renal distal clásica. Revista homeostasis 5(1)

Frías et al. Acidosis tubular renal distal. Reporte de serie de casos y revisión narrativa. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(1):97-112.



ATR tipo II (proximal)

Deterioro de la reabsorción de HCO_3 en el Túbulo proximal → disminución del HCO_3 renal (22 mmol/L en bebés y 26 mmol/L en niños mayores y adultos).

Table 2. Causes of proximal RTA (type 2)

I. Primary isolated proximal RTA

1. hereditary (persistent)
 - a. autosomal dominant
 - b. autosomal recessive associated with mental retardation and ocular abnormalities
2. sporadic (transient in infancy)

II. Secondary proximal RTA

1. in the context of Fanconi syndrome (cystinosis, galactosemia, fructose intolerance, tyrosinemia, Wilson disease, Lowe syndrome, metachromatic leukodystrophy, multiple myeloma, light chain disease)
2. drugs and toxins (acetazolamide, outdated tetracycline, aminoglycoside antibiotics, valproate, 6-mercaptopurine, streptozotocin, iphosphamide, lead, cadmium, mercury)
3. associated to other clinical entities (vitamin D deficiency, hyperparathyroidism, chronic hypocapnia, Leigh syndrome, cyanotic congenital heart disease, medullary cystic disease, Alport syndrome, corticoreistant nephrotic syndrome, renal transplantation, amyloidosis, recurrent nephrolithiasis)

ATR distal incompleta

Forma más leve de ATR distal clásica, con defectos en la secreción tubular de H^+ , pero los niveles de pH plasmático y el HCO_3^- son normal.

ACR tipo III o combinado

- Características de RTA proximal y distal → mutaciones en CAII, que codifica la anhidrasa carbónica tipo II, involucrado en la reabsorción proximal de HCO_3 y la acidificación distal.
 - Osteopetrosis
 - Calcificaciones cerebrales
 - Retraso cognitivo
- Síndrome Guibaud-Vainsel o Enfermedad del Cerebro de Mármol.
- Se observa un fenotipo similar en pacientes tratados con inhibidores de la anhidrasa carbónica, por ejemplo, topiramato.

ACR tipo IV (distal)

- ATR hiperpotasémica, debido a resistencia o deficiencia de aldosterona.
- La aldosterona aumenta la reabsorción de Na^+ , que genera un potencial intraluminal negativo, aumentando el K^+ urinario y pérdida de H^+ → acidosis metabólica hiperpotasémica.

Table 4. Causes of hyperkalemic RTA (type 4)

I. Primary hyperkalemic RTA

1. early childhood hyperkalemia (transient)

II. Secondary hyperkalemic RTA

1. mineralocorticoid deficiency

- a. in absence of renal disease (Addison's disease, isolated hypoaldosteronism, congenital adrenal hyperplasia)
- b. hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with chronic nephropathies (diabetic nephropathy, systemic lupus erythematosus, AIDS nephropathy)
- c. hyporeninemic hypoaldosteronism in patients with acute glomerulonephritis

2. mineralocorticoid resistance

- a. in genetic diseases (primary pseudohypoaldosteronism type 1, primary pseudohypoaldosteronism type 2, or Gordon syndrome)
- b. in chronic interstitial nephropathies (obstructive uropathy, medullary cystic disease, drug-induced interstitial nephritis, renal transplant rejection, analgesic abuse nephropathy, AIDS nephropathy)

3. drug-induced hyperkalemia

- a. impaired renin-aldosterone elaboration (cyclo-oxygenase inhibitors, converting enzyme inhibitors, heparin)
- b. inhibitors of renal K^+ secretion (potassium-retaining diuretics, trimethoprim, pentamidine, cyclosporin A)
- c. altered K^+ distribution (insulin antagonists, β -adrenergic antagonists, α -adrenergic agonists, digitalis, succinylcholine)

Características clínicas

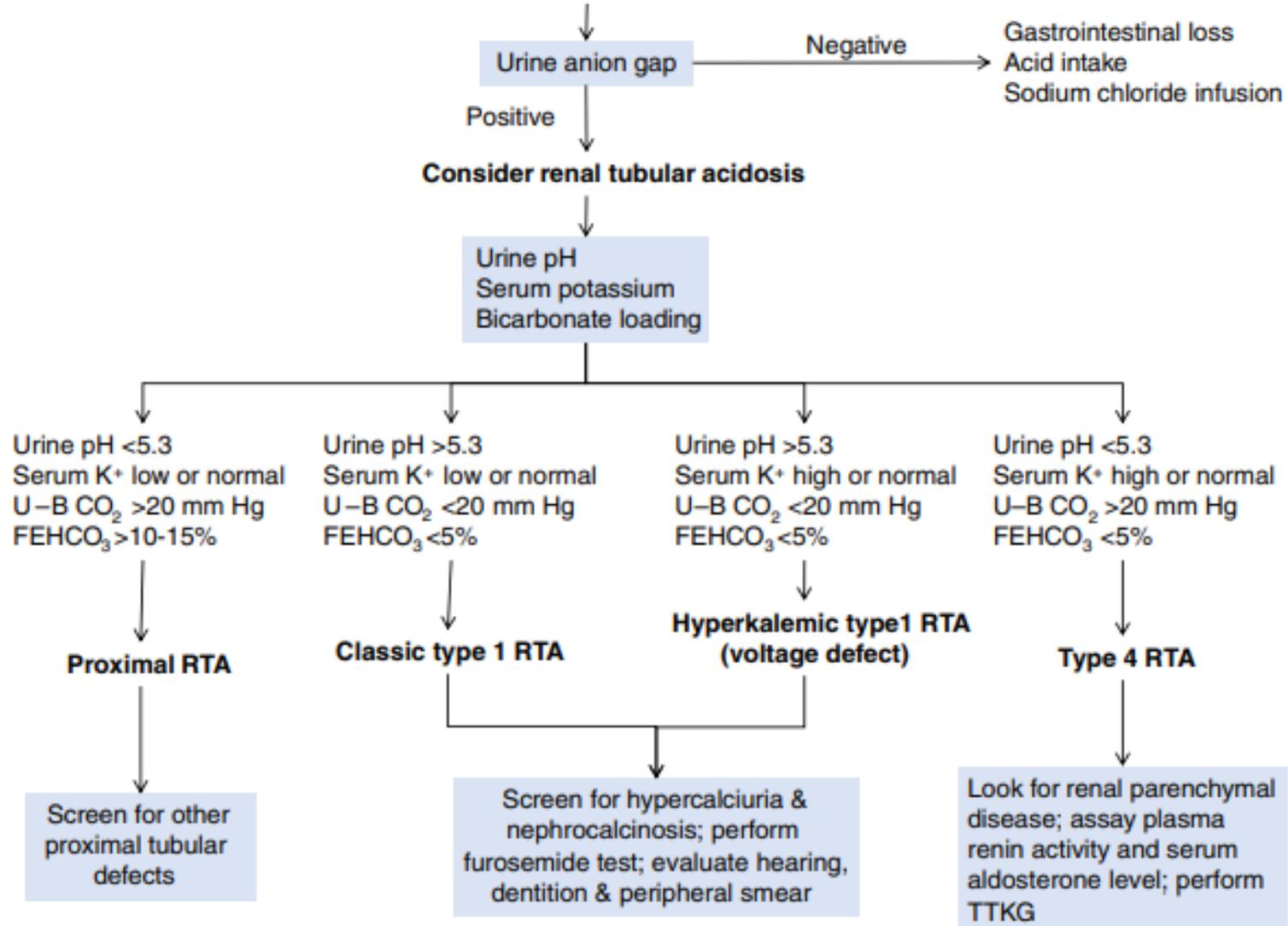
Las características clínicas que sugieren ATR incluyen:

- Retraso del crecimiento
- Poliuria
- Polidipsia
- Preferencia por alimentos salados
- Raquitismo refractario.

La acidosis metabólica persistente se asocia con vómitos recurrentes y retraso del crecimiento.

La poliuria es causada por diuresis osmótica debido a la pérdida de solutos, así como por una concentración urinaria alterada como resultado de una hipopotasemia persistente.

Hyperchloremic metabolic acidosis (Normal anion gap)



DIAGNÓSTICO

GSA

“Acidosis metabólica
hiperclorémica”

- pH puede ser normal por compensación con **alcalosis respiratoria**.
- Puede estar reducido en períodos de agudización de acidosis metabólica **por SDA o estrés físico**.
- Generalmente la $[\text{HCO}_3]$ está reducida.

GAP normal
 $\text{Na} - [\text{Cl} + \text{HCO}_3]$

- **GAP 8-16 mmol/L en ATR** (en ausencia de pérdidas intestinales de HCO_3 , sin ingesta de ácidos o uso de acetazolamida).

GAP urinario: > -50
mmol/l ATR

- Representa un índice indirecto de la **excreción urinaria de NH_4** en acidosis metabólica hiperclorémica.
- Dg de ATR v/s acidosis metabólica de otra etiología.

DIAGNÓSTICO

pH urinario

- ATR tipo 1: pH >5.6 frente a acidosis por falla en acidificación distal.
- ATR tipo 2 y 4: pH <5.6 en acidosis, acidificación distal conservada.

Fracción excretada HCO₃ filtrado (FEBi)

- Mide HCO₃ excretado frente a HCO₃ plasmático de 22 meq/lit; diferenciar entre ATR proximal y distal. VN niños sanos:<5%

Gradiente pCO₂u- pCO₂s

- Examen con alcalinización de la orina (pH 7.6) + excreción de HCO₃ de 80 meq/lit → adecuada generación de CO₂
- ATR tipo 1: <20 mmHg. ATR tipo 2 y 4: >20 mmHg.

DIAGNÓSTICO:

Pruebas de acidificación con estímulos de cloruro de amonio o furosemida

- Fueron el Goldstandar del DG ATRd
→ Actualmente, solo se realizan cuando existe un defecto asintomático en la acidificación de la orina sin acidosis sistémica (ATRd incompleta).
- Técnica con poco uso por náuseas, vómitos e irritación gástrica → **cloruro de amonio**.

Cuadro 4. Eliminación normal de hidrógeno en estado de acidificación sérica máxima según la edad

	<i>Recién nacidos de término</i>	<i>1-12 meses</i>	<i>2-16 años</i>
pH urinario	≤5.0	≤5.0	≤5.0
Amonio (uEq/min/1.73m ²)	55.8 (56-68)	57 (42-79)	73 (46-100)
Acidez titulable (uEq/min/1.73m ²)	32.4 (25-50)	62 (43-11)	52 (33-71)

Pruebas de imágenes

- **US renal** para detectar hidronefrosis, malformaciones congénitas, nefrocalcinosis.
- **Radiografía simple abdomen, TAC/RM lumbar:** permiten el diagnóstico de nefrocalcinosis

Table 1. Differential clinical and biochemical characteristics in the four types of primary renal tubular acidosis, which all are hyperchloremic normal serum anion gap persistent metabolic acidosis

RTA	Clinical manifestations	Biochemical features				
		Plasma potassium	Urinary acidification ^a	Urinary ammonium	FE of HCO ₃ ⁻	Other data
Type 1, distal RTA	Dehydration. Growth retardation Nephrocalcinosis and urolithiasis ^b Deafness ^b Hemolytic anemia	Low/normal	Defective	Low	Normal	Hypocitraturia, hypercalciuria
Type 2, proximal RTA	In the context of syndromes with generalized proximal tubular dysfunction. Isolated, very rare ^b Ocular anomalies ^b Neurological symptoms	Low/normal	Preserved	Normal	Very high	
Type 3	^b Osteopetrosis ^b Cerebral calcification	Low/normal	Defective	Low	High	
Type 4	Pseudohypoaldosteronism or hypoaldosteronism	High	Preserved	Low	High	Low GFR

FE of HCO₃⁻: urinary fractional excretion of bicarbonate anion with simultaneous normal bicarbonatemia. GFR, glomerular filtration rate.

^aAssessed by minimal urinary pH achieved in the setting of spontaneous or acid load (NH₄Cl) induced metabolic acidosis or following the administration of furosemide or by urine-blood pCO₂ measured in the presence of normal bicarbonatemia.

^bAssociated in some cases with the RTA, according to the mutated gene responsible for the disease (Table 2).

Tratamiento

- Garantizar una ingesta adecuada de líquidos y electrolitos.
- Garantizar una nutrición adecuada.
- Restricción de sodio dietético, proteína animal y oxalato.

ATR proximal o tipo II

- Bicarbonato de sodio
- Bicarbonato de potasio 10-15 mEq/Kg/día
- Fosfato, calcitriol (síndrome Fanconi)

ATR distal o tipo I

Solución de citratos con potasio: Dosis de 4-6mEq/kg/día (3-4 tomas), iniciar con 2mEq/kg/día
Puede ser citrato de Na o K.
Se recomienda dosificación para alcanzar niveles normales de bicarbonato (>20 mEq/L en lactantes; >22 mEq/L en niños mayores).

Conclusión

- Se debe sospechar ATR en niños pequeños con crecimiento deficiente y acidosis metabólica con brecha aniónica normal hiperclorémica e hipopotasemia con o sin características sindrómicas.
- Se necesitan más estudios para determinar el tipo de ATR y la presunta etiopatogenia, opciones de tratamiento y el pronóstico.
- Alrededor de un tercio de los pacientes con ATR distal seguidos más allá de la pubertad muestran una función renal en declive.

Bibliografía

- Bagga, Arvind; Sinha, Aditi (2020). *Renal Tubular Acidosis. The Indian Journal of Pediatrics*, (), -. doi:10.1007/s12098-020-03318-8
- Rodriguez Soriano, Juan. Renal Tubular Acidosis: The Clinical Entity. *J Am Soc Nephrol* 13: 2160–2170, 2002. DOI: 10.1097/01.ASN.0000023430.92674.E5
- Alonso-Varela, M., Gil-Peña, H., Coto, E. et al. Acidosis tubular renal distal. Manifestaciones clínicas en pacientes con diferentes mutaciones genéticas subyacentes. *Pediatr Nephrol* 33 , 1523-1529 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00467-018-3965-8>
- Alonso-Varela, et al. Acidosis tubular renal distal. *Pediatr Nephrol* 33 , 1523-1529 (2018)
- Fernando Santosa,b, Helena Gil-Peña, and Silvia Alvarez-Alvarez. Renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2017, 29:206–210 DOI:10.1097/MOP.0000000000000460
- Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:135-53
- Caitlin Lauren Poh Tippetts, (2023). Acidosis tubular renal distal clásica: Revisión de mecanismos fisiopatológicos y bases moleculares. *Revista homeostasis* 5(1)
- Frías Ordoñez JS, Urrego Díaz JA, Lozano Triana CJ, Landinez Millán G. Acidosis tubular renal distal. Reporte de serie de casos y revisión narrativa. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020;7(1):97-112.
- FISIOLÓGIA EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE Macarena Gajardo Zurita, Gonzalo Mayorga Villouta, Enrique Álvarez Lira *Arch Latin Nefr Ped* 2019;19(1):27-59