



## ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (ATRD)

La sintomatología está presente desde las primeras semanas de la vida. Más adelante, se hace más evidente el retraso de crecimiento que se acentúa con los años



**Víctor M. García Nieto**

Ex Jefe de la Sección de Nefrología  
Pediátrica del Hospital Universitario  
Nuestra Señora de Candelaria de  
Santa Cruz de Tenerife  
Ex presidente de la Asociación  
Española de Nefrología Pediátrica  
Coordinador del Grupo de Historia  
de la Asociación Española de  
Pediatria  
Director de Canarias Pediátrica

### Historia

En 1936, Butler, Wilson y Farbes publicaron las características clínicas y bioquímicas de cuatro lactantes con edades comprendidas entre dos semanas y once meses que padecían un síndrome clínico que no se había descrito hasta entonces y que estaba caracterizado por:

“a) Deshidratación persistente en ausencia de vómitos y diarrea excesiva, en presencia de una adecuada ingesta de alimentos, líquidos y sal.

b) Hiperpnea persistente asociada a una elevación mantenida de la concentración del cloro sérico y reducción de la de bicarbonato.

c) Depósito de sales de calcio dentro y adyacente a algunos túbulos renales” [1].

Los niveles de bicarbonatemia oscilaban entre 6 y 12 mEq/l y los de cloremia entre 121 y 140 mEq/l. Los cuatro niños fallecieron. En la figura 1 pueden observarse la radiografía de los riñones obtenidos en la necropsia de uno de ellos, en la que se aprecia una nefrocalcinosis masiva [1].

En 1940, Albright et al. publicaron las características clínicas de una joven de 13 años de edad, que estaba afectada de raquitismo persistente y talla baja. Los niveles plasmáticos de calcio eran normales (lo



Figura 1. Reproducción de la radiografía de los riñones obtenidos en la necropsia de uno de los primeros pacientes diagnosticados de ATRd. Puede observarse una nefrocalcinosis masiva<sup>1</sup>

que descartaba un hiperparatiroidismo), los de fosfato reducidos y los de fosfatasa alcalina estaban elevados. El cuadro se acompañaba de “depósitos masivos de calcio” en las pirámides de los riñones (figura 2), hipercloremia e hipobicarbonatemia [2]. Con diversas pruebas de estímulo, los autores llegaron a la conclusión de que la enfermedad se caracteriza por una incapacidad para producir amonio y de excretar orinas ácidas. Esos autores propugnaron el tratamiento con citrato como método para “elevar el CO<sub>2</sub> sérico y reducir los niveles de cloremia” [2]. En las figuras 3 y 4 puede observarse las radiografías de ambos fémures realizadas antes y después de seis meses de tratamiento.

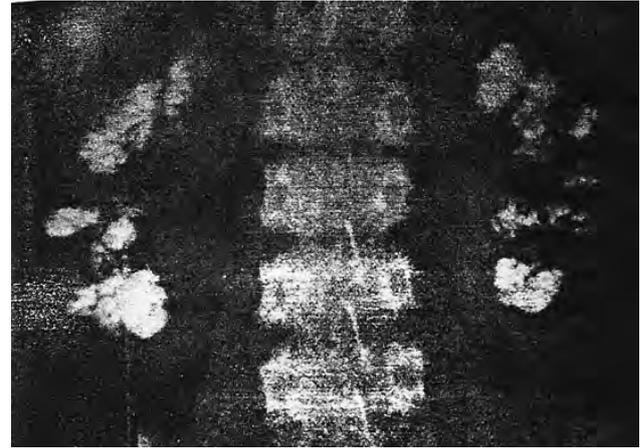


Figura 2. “Depósitos densos de calcio en las pirámides de ambos riñones” en una radiografía de abdomen realizada en un caso de “nefrocalcinosis con raquitismo y retraso del crecimiento”<sup>2</sup>

La enfermedad fue conocida con el nombre de *nefrocalcinosis infantum* [3], que fue simultaneado desde principios de los años 50 con el de acidosis tubular renal [4].

A partir de mediados de la década de los 50, empezaron a publicarse casos familiares que sugerían, una herencia autosómica dominante en algunos casos de acidosis tubular renal [5]. La asociación con sordera y herencia autosómica recesiva fue descrita más tarde [6].

A partir de los años 60 varios grupos informaron acerca de un dato bioquímico que es propio de las ATRd. Nos referimos a la hipocitraturia, que representa un marcador sensible de acidosis metabólica [7].

### Manifestaciones clínicas de la ATRd

Frecuentemente, la sintomatología está presente desde las primeras semanas de la vida en forma de vómitos, poliuria, sed intensa, episodios de deshidratación y falta de ganancia ponderal. Más adelante, se hace más evidente el retraso de crecimiento que se acentúa con los años, junto a estreñimiento, anorexia y fatigabilidad [8]. El raquitismo no se observa en la primera infancia, aunque sí tras muchos años de evolución sin tratamiento. En adultos no tratados se ha descrito una enfermedad ósea de bajo remodelado [9]. La nefrocalcinosis, por el contrario, es un hallazgo precoz (figuras 1 y 2). Como consecuencia de la hipopotasemia pueden aparecer debilidad muscular o parálisis flácida. En la variante autosómica recesiva existe sordera neurosensorial. Los pacientes con la forma autosó-

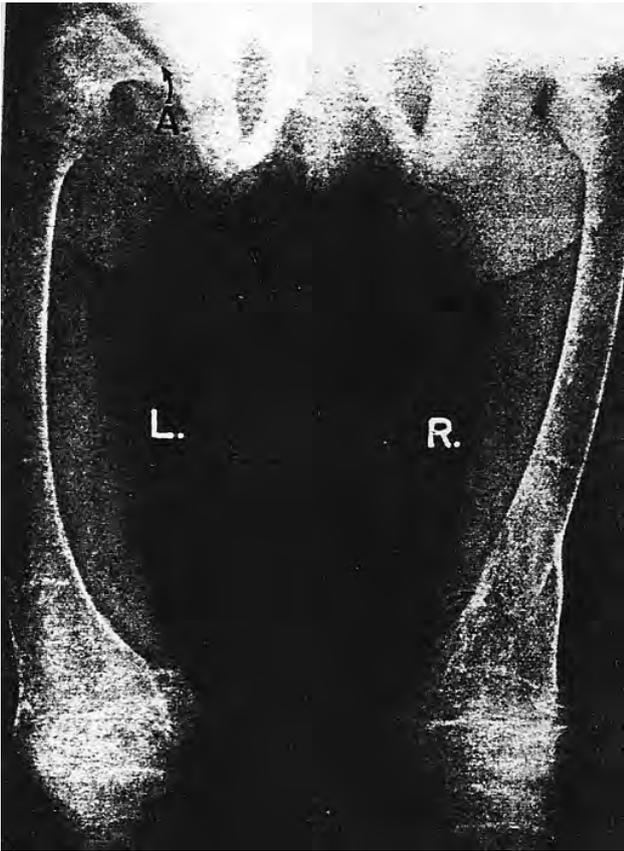


Figura 3. Radiografía de ambos fémures antes de instaurarse el tratamiento en la paciente de la figura 2<sup>2</sup>

mica dominante generalmente se manifiestan clínicamente en la adolescencia o en la edad adulta, con síntomas menos graves.

### Datos de laboratorio

El hallazgo fundamental en los pacientes con ATRd es la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica (más de 110 mEq/l; anión restante normal) con o sin hipopotasemia, baja excreción de amonio ( $\text{NH}_4$ ), hipercalciuria, hipocitraturia, defecto de la capacidad de concentración renal y nefrocalcinosis. El pH urinario oscila entre 6,5 y 7,5. La calciuria guarda relación con la acidosis, de tal modo que se normaliza con el tratamiento adecuado con álcalis. Los niveles séricos de calcio y fosfato son normales, así como el filtrado glomerular renal al debut. El defecto de concentración es resistente a la vasopresina. En ocasiones, se ha descrito una disfunción tubular proximal consistente en proteinuria de bajo peso molecular, hiperaminoaciduria generalizada, hiperfosfaturia e hiperuricosuria [10]: este cuadro es reversible tras la introducción del tratamiento. Lo más probable es que esta disfunción tubular



Figura 4. Radiografía de la pelvis y ambos fémures después de seis meses de tratamiento en la misma paciente de la figura 3. "Se observa un incremento de la densidad y del espesor óseos". "El borde de hueso nuevo perióstico se observa, especialmente bien, en B"

transitoria esté en relación con la hipopotasemia y el déficit de potasio corporal consiguiente [11].

### Confirmación del diagnóstico.

#### Pruebas de acidificación

Los pacientes con ATRd no acidifican nunca la orina por debajo de 6 tras una sobrecarga ácida ( $\text{ClNH}_4$ ) o tras estimular la secreción de  $\text{H}^+$  mediante una elevada concentración intratubular de un anión como el cloro (furosemida,  $\text{Cl}_2\text{Ca}$ ). Tampoco elevan la  $\text{pCO}_2$  urinaria por encima de 70 mmHg tras un estímulo con el anión  $\text{HCO}_3^-$  (bicarbonato sódico, acetazolamida o ambos) [12].

#### Acidificación de la orina en el ducto colector distal renal (figura 5)

Las células secretoras de ácido o células intercaladas alfa excretan  $\text{H}^+$  por medio de la ATPasa va-

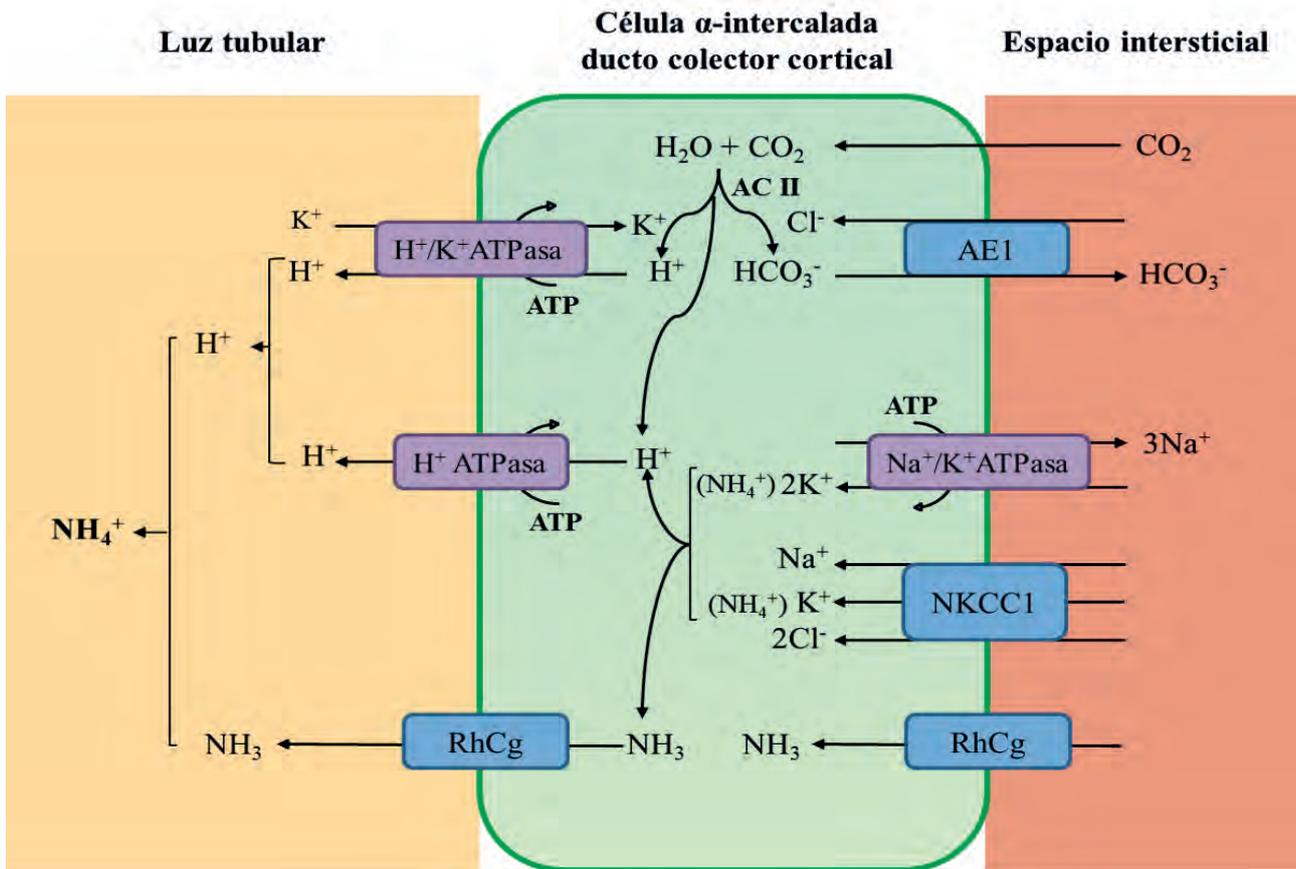


Figura 5. Acidificación de la orina en el ducto colector distal renal en condiciones fisiológicas

cuolar ( $H^+$ -ATPasa) y la  $H^+$ - $K^+$ -ATPasa [13], [14]. Ésta última sirve, también, para la preservación de potasio ion durante la deficiencia del mismo. A partir de  $CO_2$  y  $H_2O$ , reacción catalizada por la anhidrasa carbónica intracelular tipo II, se provee  $H^+$  para la  $H^+$ -ATPasa y  $HCO_3^-$  para el intercambiador basolateral  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  (AE1). La excreción de  $NH_4^+$  en el ducto colector requiere de, al menos, dos pasos, a saber, ingreso basolateral y excreción luminal. El ingreso de amonio hacia la célula en el lado basolateral se produce mediante el cotransportador  $Na^+/K^+/2Cl^-$  (NKCC1) y la  $Na^+$ - $K^+$ -ATPasa. En ambos casos, el  $NH_4^+$  puede ser transportado en lugar de potasio. La membrana luminal tiene una alta permeabilidad para  $NH_3$ . Las proteínas RhCG presentes en la membrana luminal y en la membrana basolateral participan en el transporte de  $NH_4^+/NH_3$ .

### Bases genéticas de la ATRd

Actualmente se reconocen seis genes cuyas mutaciones pueden dar lugar a ATRd, a saber, *ATP6V1B1*, *ATP6V0A4*, *SLC4A1*, *FOXi1*, *WDR7* y *ATP6V1C2*.

Mutaciones en los genes *ATP6V1B1* y *ATP6V0A4*. Los defectos en la actividad de la bomba

$H^+$  ATPasa (V-ATPasa) (figura 5) causan la mayoría de los casos primarios de ATRd. La  $H^+$ -ATPasa es una bomba de protones altamente conservada que se expresa en las células  $\alpha$ -intercaladas y que está formada por dos dominios, el V1 y V0. La subunidad B1, codificada por el gen *ATP6V1B1*, forma parte del dominio V1 que captura protones del citoplasma celular. Mutaciones en el gen *ATP6V1B1* que codifica la subunidad B1 de la  $H^+$ -ATPasa origina la forma autosómica recesiva asociada con sordera neurosensorial [15]. La forma autosómica recesiva de ATRd sin sordera está causada por mutaciones en el gen *ATP6V0A4* que codifica la subunidad  $\alpha 4$  de la  $H^+$ -ATPasa [16].

Mutaciones en el gen *SLC4A1*. El gen *SLC4A1* presenta un papel crucial en la homeostasis ácido-base ya que codifica un intercambiador de aniones  $Cl^-$ - $HCO_3^-$ ; también conocido como AE1 (anion exchanger 1) (figura 5) o proteína banda 3, responsable de la reabsorción de  $HCO_3^-$  junto con la excreción de  $Cl^-$  en las células  $\alpha$ -intercaladas [17]. El bicarbonato, formado intracelularmente por la acción de la anhidrasa carbónica intracitoplásmica (AC tipo II), abandona la célula a través de

la membrana basolateral mediante ese intercambiador que, también, se expresa en los eritrocitos. La falta de excreción de  $\text{Cl}^-$  debida a la alteración de su función explica la hipercloremia propia de la ATRd. La enfermedad causada por mutaciones en este intercambiador tiene habitualmente un fenotipo más leve con un inicio más tardío con respecto a los defectos en la actividad de la  $\text{H}^+$  ATPasa.

### Tratamiento

La instauración temprana de álcalis es el pilar del tratamiento de los pacientes con ATRd. El principal objetivo del tratamiento en los niños es prevenir el retraso del crecimiento, el raquitismo/osteoporosis y la progresión a enfermedad renal crónica en la edad adulta. Tanto la hipopotasemia como la acidosis deben ser corregidos para mantener un crecimiento normal en los niños. Un objetivo práctico y sencillo del tratamiento sería conseguir que los cocientes calcio/creatinina y citrato/creatinina fueran normales. El tratamiento alcalinizante, sin embargo, no logra modificar la aparición ni la evolución de la sordera neurosensorial.

La corrección de la acidosis se lleva a cabo con sales de bicarbonato y/o citrato. La dosis habitualmente requerida es mayor en el niño pequeño y va disminuyendo al final del crecimiento [18]. En el adulto, generalmente, no se precisan dosis mayores de 2-3 mEq/kg/día [19]. Además, se ha demostrado que los niños con mutaciones en los genes *ATP6V1B1* y *ATP6VOA4* requieren más álcali que los niños con mutaciones en *SLC4A1* [20].

Existen varias fórmulas líquidas a base de citrato asociado a sodio (solución de Shohl), potasio (Polycitra K) o ambos (Polycitra) [21]. El uso de sodio favorece la expansión de volumen, pero tiene el inconveniente de aumentar la excreción de calcio y de disminuir la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal si la sobrecarga de volumen es efectiva. La hipopotasemia mejora con preparaciones que contienen potasio aunque, en ocasiones, se puede utilizar amiloride. En la presentación farmacéutica oral disponible en España (Acalca®), un comprimido de citrato potásico contiene 10 mEq.

El mayor inconveniente del uso de sales alcalinizantes, sobre todo de citrato, es la mala tolerancia gastrointestinal y la necesidad de dividir el tratamiento en varias dosis diarias para mantener un adecuado control metabólico, lo que conduce al incumplimiento. Recientemente, la empre-

sa farmacéutica Advicenne ha comercializado el preparado ADV7103, basado en una formulación de liberación prolongada en gránulos a base de citrato (1/3) y bicarbonato (2/3) potásicos que se administra dos veces al día. En un estudio multicéntrico abierto, el  $\text{HCO}_3^-$  sérico medio en los pacientes tratados con ADV7103 fue de  $23,1 \pm 1,6$  mEq/L en comparación con  $21,7 \pm 3,1$  mEq/L con el tratamiento habitual. La relación calcio/citrato en orina se redujo por debajo del umbral de riesgo de litogénesis con ADV7103 en el 56% de los pacientes previamente no respondedores con un tratamiento estándar. Además, se mejoró notablemente el grado de cumplimiento [22].

### La acidosis tubular proximal.

#### Juan Rodríguez Soriano

Juan Rodríguez Soriano (1933-2010) fue un eminente nefrólogo pediátrico español, mi maestro, formador de varias generaciones de pediatras y nefrólogos pediátricos. Estaba considerado internacionalmente como uno de los pioneros de la nefrología pediátrica y, referente, en el campo de las tubulopatías. Su prestigio en esa especialidad fue unánimemente reconocido. Realizó sus estudios de medicina en la Universidad de Barcelona. En 1959, obtuvo una beca para ampliar su formación en el *Hôpital des Enfants Malades* de París bajo la tutela de los Dres. Royer y Habib. En 1963 fue admitido en el *Albert Einstein College of Medicine* de Nueva York. Los estudios conducentes a estudiar la capacidad de acidificación renal en circunstancias de normalidad, sirvieron para identificar la acidosis tubular renal proximal como una entidad fisiopatológica independiente, hallazgo que marcó su vida profesional. El trabajo fue publicado en 1967 en el *Pediatric Research* [23]. Hasta entonces solo se conocía la ATRd tipo 1 que había sido descrita en 1936 por Butler et al.<sup>1</sup> y confirmada su existencia, cuatro años más tarde, por parte de Albright et al.<sup>2</sup>. En una publicación posterior del grupo de New York se supo que los pacientes diagnosticados de acidosis tubular renal proximal aislada habían tenido un cuadro transitorio [24]. En 1970, el Dr. Rodríguez Soriano se hizo cargo del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Cruces, ubicado cerca de Bilbao. Allí, junto a Alfredo Vallo, siguió investigando y publicando sobre muchos temas pediátricos pero, especialmente, sobre diversos aspectos de sus dos grandes temas de interés, las pruebas de función renal y las tubulopatías [25].

## Bibliografía

1. Butler AM, Wilson JL, Farber S. Dehydration and acidosis with calcification at renal tubules. *J Pediatr* 1936; 8:489-499.
2. Albright F, Consolazio WV, Coombs FS, Sulkowitch HW, Talbott JH. Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull Johns Hopk Hosp* 1940; 66:7-33.
3. Boutourline-Young HJ. Nephrocalcinosis infantum with hyperchloraemic acidosis. *Br Med J* 1949; 1:181-183.
4. Farrell RH. Hyperchloraemic renal acidosis of infants (nephrocalcinosis infantum); report of a case and review of literature. *Guys Hosp Rep* 1953; 102:234-239.
5. Richards P, Wrong OM. Dominant inheritance in a family with familial renal tubular acidosis. *Lancet* 1972; 2:998-999.
6. Nance WE, Sweeney A. Evidence for autosomal recessive inheritance of the syndrome of renal tubular acidosis with deafness. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1971; 7:70-72.
7. Royer P, Lestrade H, Nordmann R, Mathieu H, Rodríguez-Soriano J. Études sur quatre cas d'acidose tubulaire chronique idiopathique avec hypocitraturie. *Ann Pediatr (Paris)* 1962; 38:808-829.
8. Royer P. Acidosis tubulares primitivas. En: *Nefrología Pediátrica*, ed. esp. Royer P, Habib R, Mathieu H, Broyer M, eds. Barcelona: Ediciones Toray; 1975. p. 49.
9. Domrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Stitchantrakul W, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Radinahamed P et al. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2001; 59:1086-1093.
10. Watanabe T. Proximal renal tubular dysfunction in primary distal renal tubular acidosis. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:86-88.
11. Emery C, Young RM, Morgan DB, Hay AW, Tete-Donker D, Rubython J. Tubular damage in patients with hypokalaemia. *Clin Chim Acta* 1984; 140:231-238.
12. García Nieto VM, Luis Yanes MI. Acidosis tubular renal. En: Antón Gamero M, Rodríguez Fernández LM, eds. *Nefrología Pediátrica. Manual práctico*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. pp. 155-156.
13. Brown D, Paunescu TG, Breton S, Marshansky V. Regulation of the V-ATPase in kidney epithelial cells: dual role in acid-base homeostasis and vesicle trafficking. *J Exp Biol* 2009; 212 (Pt 11):1762-1772.
14. Wingo CS, Smolka AJ. Function and structure of H-K-ATPase in the kidney. *Am J Physiol* 1995 ;269 (1 Pt 2): F1-16.
15. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA et al. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H<sup>+</sup>-ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999; 21:84-90.
16. Smith AN, Skaug J, Choate KA, Nayir A, Bakkaloglu A, Ozen S et al. Mutations in ATP6N1B, encoding a new kidney vacuolar proton pump 116-kD subunit, cause recessive distal renal tubular acidosis with preserved hearing. *Nat Genet* 2000; 26:71-75.
17. Wagner S, Vogel R, Lietzke R, Koob R, Drenckhahn D. Immunochemical characterization of a band 3-like anion exchanger in collecting duct of human kidney. *Am J Physiol* 1987; 253(2 Pt 2):F213-F221.
18. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: recent advances and challenges ahead. *Pediatric Health Med Ther* 2018; 9:181-190.
19. López-García SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34:981-991.
20. Alonso-Varela M, Gil-Peña H, Coto E, Gómez J, Rodríguez J, Rodríguez-Rubio E et al.; RenalTube Group. Distal renal tubular acidosis. Clinical manifestations in patients with different underlying gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2018; 33:1523-1529.
21. Rodrigo Jiménez MDE, Mambié Meléndez M. Hipocitraturia. En: *Nefrología Pediátrica* (2ª ed). García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, eds. Madrid: Aula Médica; 2006, pp. 973-980.
22. Bertholet-Thomas A, Guittet C, Manso-Silván MA, Castang A, Baudouin V, Cailliez M et al. Efficacy and safety of an innovative prolonged-release combination drug in patients with distal renal tubular acidosis: an open-label comparative trial versus standard of care treatments. *Pediatr Nephrol* 2021; 36:83-91.
23. Rodríguez Soriano J, Boichis H, Stark H, Edelmann CM Jr. Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res* 1967; 1:81-98.
24. Nash MA, Torrado AD, Greifer I, Spitzer A, Edelmann CM Jr. Renal tubular acidosis in infants and children. *J Pediatr* 1972, 80:738-748.
25. García Nieto VM, Grünberg J, Luis Yanes MI. Discípulos y maestros. Lo que aprendimos de Juan Rodríguez Soriano. *Rev Esp Pediatr* 2011; 67:324-331.