

ACIDOSIS TUBULAR RENAL COMO MANIFESTACION DE REACCION DE RECHAZO AL ALOINJERTO RENAL

FEDERICO ORTIZ-QUESADA,* GILBERTO HERNÁNDEZ-ÁLVAREZ,*
MANUEL TORRES-ZAMORA* y J. EMILIO EXAIRE-MURAD*

Se presenta un caso de reacción de rechazo crónico de trasplante renal, en el que se encontró defecto en la acidificación urinaria después de una carga de cloruro de amonio, en ausencia de retención de elementos azoados de sangre y que se caracterizó por hipercloremia, acidosis metabólica moderada, normocalciuria y excreción urinaria de amonio y de acidez titulable por debajo de límites normales, lo cual se consideró como una acidosis tubular renal completa o clásica. Se encontró defecto en la capacidad de concentración urinaria con la administración de dieta seca y de hormona antidiurética, lo que en ausencia de alteraciones funcionales de túbulo próximo permite asegurar que el defecto de acidificación se encontraba en túbulo distante. (Gac. Méd. Méx. 102: 549, 1971).

LA ACIDOSIS tubular renal, es un síndrome caracterizado por acidosis metabólica, ausencia de retención de elementos azoados en sangre, presencia de un defecto funcional en la capacidad del túbulo renal para acidificar orina y para formar amonio; se acompaña frecuentemente de nefrolitiasis o nefrocalcinosis, osteomalacia, eliminación urinaria importante de calcio, sodio y potasio, así como retención importante de aniones en los que predomina el cloro.¹

Existen dos tipos diferentes de defectos en la acidificación urinaria: uno llamado próximo, que se caracteriza por excesiva excreción urinaria de bicarbonato, glucosuria y aminoaciduria, y otro de tipo distante, donde habitualmente la fracción de excreción urinaria de bicarbonato es menor de 10 por ciento y existen alteraciones en la capacidad de concentración de la orina, que se manifiestan por poliuria y densidad urinaria baja.^{1, 2}

Desde 1959, Wrong y Davies³ describieron un defecto en la acidificación

* Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

de la orina, que no se acompañaba de acidosis metabólica, y que recibió el nombre de forma incompleta de acidosis tubular renal. En ésta existe excreción urinaria aumentada de amonio, lo que se traduce en excreción urinaria de hidrogeniones totales dentro de lo normal, lo que podría explicar la ausencia de acidosis metabólica en estos pacientes.

Las causas de acidosis tubular renal son varias; ²⁻¹¹ recientemente Better y Mookerjee, ¹² han demostrado que la mayoría de los casos de trasplante renal con reacción de rechazo, se acompañan de acidosis tubular renal e hipercloremia, que se puede detectar hasta diez días antes de ser manifiesta la reacción de rechazo.

En el presente trabajo, se comunica un caso de trasplante de riñón, que evolucionó con reacción crónica de rechazo y en el cual se valoró la capacidad del riñón trasplantado para manejar una carga de ácidos a base de cloruro de amonio; así mismo se identificó el tipo de lesión tubular que se presentó en este paciente.

Caso clínico

Paciente del sexo femenino de 25 años de edad, con antecedentes de insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis crónica. Se admitió en el programa de hemodiálisis y trasplante renal y el 11-3-68 se efectuó aloinjerto renal con riñón proveniente de cadáver cuyo grupo sanguíneo fue O Rh positivo; el grupo sanguíneo del receptor fue A Rh positivo. El tiempo

total de isquemia fue de 170 minutos. En el postoperatorio inmediato presentó oliguria severa que se prolongó por seis días, siendo necesario practicar dos hemodíalisis. La terapia inmunodepresora utilizada fue a base de azatioprina 2 a 5 mg./Kg. de peso diariamente, prednisona 30 a 100 mg. diarios y radioterapia sobre el sitio del trasplante a dosis de 450 r en tres sesiones y en días alternos. La evolución posterior fue satisfactoria; se encontró disminución de las cifras de azoados y se observó orina alcalina en ausencia de bacteriuria de manera persistente. El 1-4-68 se practicó nefrectomía bilateral. En los meses siguientes se presentó reacción crónica de rechazo que se controló parcialmente incrementando la dosis de prednisona. El 5-3-70 se decidió estudiar la posibilidad de acidosis tubular renal debido a la persistencia de orina alcalina, hipercloremia, y cifras discretamente bajas de bicarbonato plasmático, con urea y creatinina dentro de límites normales.

Durante todo el estudio se administró dieta fija en 120 mEq de sodio, 120 mg. de calcio y 400 mg. de fósforo. En los primeros cinco días se determinaron diariamente: fósforo, calcio, cloro, potasio, sodio y creatinina en plasma y orina, así como bicarbonato, pH y PCO_2 plasmáticos. El séptimo día se administró cloruro de amonio por vía oral a dosis de 100 mg./Kg./día, fraccionada en tres tomas, durante tres días. Un día antes y durante la administración de cloruro de amonio, se determinaron amonio, acidez de titulación, bicarbonato, creatinina y

TABLA I

VALORES PLASMATICOS Y URINARIOS, PROMEDIOS DE CINCO DIAS, ANTES DE ADMINISTRAR LA CARGA DE CLORURO DE AMONIO

Plasma			Orina		
HCO ₃ ⁻	20.00	mEq/l	pH	7.0	
pH	7.40		Na	122.9	mEq/24 Hrs.
K	4.6	mEq/l	K	84.2	mEq/24 Hrs.
Na	138.5	mEq/l	Cl	81.3	mEq/24 Hrs.
Cl	113.9	mEq/l	Ca	83.0	mg./24 Hrs.
Creatinina	1.2	mg. %	P	217.0	mg./24 Hrs.
Urea	31.1	mg. %	Alfa-Amino-Nitrógeno	3.8	mg./kg./24 Hrs.
Ca	10.4	mg. %			
P	4.0	mg. %			
Osm	273.0	mosm/L			

DCR: 50 ml./min./1.73 M²

pH en orina de cuatro horas colectada en aceite mineral. Posteriormente se administró dieta seca durante 24 horas. En las primeras doce horas se colectó orina y se midió volumen y osmolaridad. En las siguientes doce horas se administraron 250 ml. de solución de dextrosa al 5 por ciento, a la cual se le agregaron diez unidades de hormona antidiurética; se recolectó orina nueva-

mente y se midió volumen y osmolaridad.

En las determinaciones de calcio y fósforo se utilizó el autoanalyzer Technicon (Technicon Corporation Ardsley, N. Y.); el potasio y sodio con el fotómetro de flama; el cloro con el método de Volhard modificado;¹³ el pH, bicarbonato y PCO₂ plasmáticos con el Astrup Radiometer;¹⁴ el pH

TABLA II

RESPUESTA A LA CARGA DE CLORURO DE AMONIO

Día	Orina						Plasma			
	pH	NH ₄ ⁺ μEq/min.	HCO ₃ ⁻ μEq/min.	A.T. μEq/min.	U _N ⁺ μEq/min.	Dcr. ml./min.	HCO ₃ ⁻ mEq/l	pH	CO ₂ T mEq/l	pCO ₂ Hg mm.
Control	7.0	2.76	3.68	1.53	0.61	65.0	22.3	7.45	23.2	33
1	6.6	4.87	7.47	7.54	4.94	45.0	17.7	7.43	18.5	27
2	6.9	6.67	15.57	2.96	-5.94	49.0	17.8	7.43	18.6	28
3	6.7	14.25	4.80	4.16	13.61	46.0	17.7	7.37	18.6	30

NH₄⁺ = AmonioHCO₃⁻ = Bicarbonato

A.T. = Acidez de Titulación

U_N⁺V = Excreción neta de H⁺ +

Dcr = Depuración de Creatinina

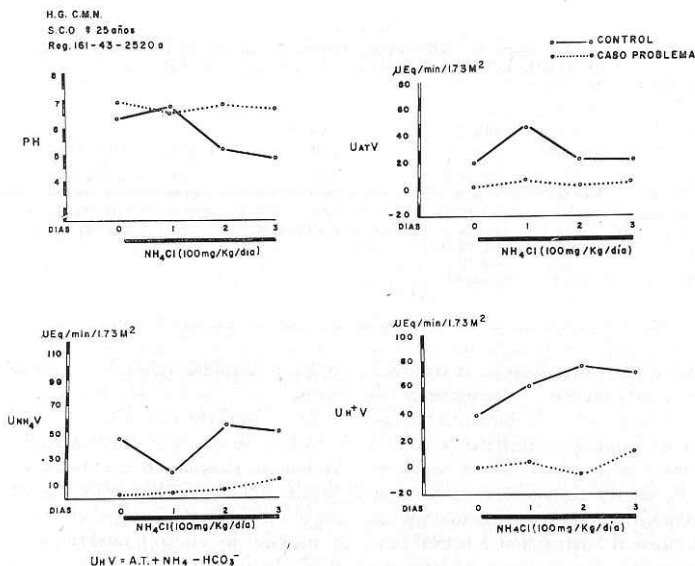


FIG. 1. Se compara el pH urinario, acidez de titulación en orina (UATV), excreción urinaria de amonio (UNH₄V) y excreción urinaria de hidrogeniones (UH + V) en el paciente con acidosis tubular renal y en un caso testigo. Para descripción, véase el texto.

urinario con el potenciómetro radiometer modelo TTT-1c; la creatinina con el método de Brod y Sirota;¹⁵ la acidez de titulación fue determinada titulando la orina con NaOH 0.1 N o HCl 0.1 N hasta llevar el pH a valores de 7.4; el bicarbonato urinario con la técnica de Van Slike; la osmolaridad con el osmómetro de Fiske, el amonio urinario con la técnica de aereación de Van Slike y Cullen;¹⁶ el alfa-amino-nitrógeno urinario mediante el procedimiento técnico descrito por Muir y Baron.¹⁷

Resultados

En la tabla I se muestran los valores plasmáticos y urinarios promedio durante los cinco días previos a la administración de cloruro de amonio. El bicarbonato plasmático se encontró en límites inferiores a lo normal (20.0 mEq/L.); los valores de urea, creatinina, sodio, fósforo, calcio y potasio plasmáticos estuvieron dentro de límites normales; el pH de la orina fue siempre alcalino, con una media de 7.0. La excreción urinaria de sodio,

calcio, fósforo y alfa-amino-nitrógeno fue normal. La depuración de creatinina tuvo un valor promedio de 50 ml./min./1.73 M². El cloro plasmático se encontró elevado anormalmente, con una media de 113.9 mEq/L.

Administración de cloruro de amonio

En la tabla II y la figura 1 se muestran los resultados obtenidos un día antes y durante los tres días de la carga de cloruro de amonio. El pH urinario no se modificó importantemente (de 7.0 a 6.6), aun cuando el bicarbonato plasmático disminuyó de 22.3 mEq/L. el día anterior a la carga a 17.7 mEq/L. el tercer día de administrar el cloruro de amonio. La excreción urinaria de amonio se encontró baja (2.76 μ Eq/min.) y aunque aumentó durante la carga, no alcanzó cifras cercanas a lo considerado normal. La excreción urinaria de bicarbonato que se encontraba en 3.68 μ Eq/min., aumentó durante los dos primeros días y regresó a cifras cercanas al control el tercer día. La acidez de titulación, se encontró en valores inferiores a lo normal y durante la carga aumentó sin alcanzar valores normales. La UH⁺ V aumentó durante la carga a un valor máximo de 13.6 μ Eq/min. La fracción de excreción urinaria de bicarbonato fue menor del 10 por ciento.

Dieta seca y hormona antidiurética

En la tabla III se muestran los resultados obtenidos en la osmolaridad urinaria después de doce horas de dieta seca y después de 24 horas de dieta

TABLA III
CAPACIDAD DE CONCENTRACION URINARIA DESPUES DE 12 HORAS DE DIETA SECA Y 24 HORAS DE DIETA SECA MAS 10 U.I. DE HORMONA ANTIDIURETICA

	U _{osm} * mosm/l	V _{ol.} ml./min.	U _{osm} V* μ osm/min.
Control (24 hrs.)	260	1.44	374.4
Dieta seca (12 hrs.)	350	1.18	413.0
Dieta seca (24 hrs.) 10 Us. H.A.D.	426	0.83	353.5

U_{osm}* = Osmolaridad urinaria
U_{osm}V* = Excreción urinaria de osmoles por minuto

seca más diez unidades de hormona antidiurética. El volumen urinario disminuyó de 1.44 a 1.18 ml./min. después de doce horas de dieta seca y a 0.23 ml./min. después de 24 horas de dieta seca y diez unidades de hormona antidiurética. La osmolaridad urinaria (U_{osm}) aumentó de 260 a 350 mosm/L. después de doce horas de dieta seca y a 426 mosm/L. después de administrar la hormona antidiurética. La excreción urinaria de osmoles aumentó en forma no significativa después de las doce horas de dieta y disminuyó después de administrada la hormona antidiurética. En ninguno de los exámenes de orina practicados se encontró glucosa.

Discusión

Existen diversas formas de reacción de rechazo de acuerdo con su cronolo-

gía y severidad. Entre ellas el rechazo crónico es en ocasiones difícil de detectar en forma temprana por los discretos cambios que presenta. Esta reacción de rechazo es capaz de asumir la apariencia de una acidosis tubular renal que es posible detectar hasta diez días antes de ser evidente una reacción de rechazo.¹²

En el presente caso y con buena función renal, se demostró un defecto en la capacidad del riñón para acidificar orina después de administrar una carga de ácidos en forma de cloruro de amonio. La presencia de acidosis sistémica moderada, hipercloremia, baja excreción urinaria de amonio y de ácidos titulables nos obligan a pensar en una acidosis tubular renal clásica. La ausencia de glucosuria y aminoaciduria y la presencia de un defecto funcional en la capacidad renal para concentrar orina aún con la administración de hormona antidiurética, nos comprueban la presencia de este déficit básico en el funcionamiento del túbulo distante.

La falta de nefrocalcinosis en un paciente con acidosis tubular renal secundaria a una reacción de rechazo se podría explicar por la corta evolución del defecto funcional para acidificar la orina, por la ausencia de hipercalcemia o bien por una excreción urinaria aumentada de citratos.¹

La presencia de hipercloremia en pacientes con trasplante renal es signo de mal pronóstico en la función del riñón trasplantado y es además un dato útil en el diagnóstico temprano de la reacción de rechazo.

El tratamiento de la acidosis tubular renal que presentan los pacientes con trasplante renal será de dos tipos: a) terapia sustitutiva encaminada a la corrección de la acidosis metabólica y los desequilibrios electrolíticos, y b) manejo adecuado de la reacción de rechazo mediante el aumento en la dosis de inmunodepresores (cuando no exista insuficiencia renal) o de prednisona.

Este defecto tubular ha predominado en el tubo distante;¹⁸ sin embargo, existen informaciones en las que se demuestra que este defecto se localiza en túbulo próximo;¹⁷ éstos se acompañan de glucosuria sin hiperglicemia y de aminoaciduria.

REFERENCIAS

1. Hernández, A. G.; Exaire, M. E.; Gutiérrez, V. M. y Torres, Z. M.: *Acidosis tubular renal y nefrocalcinosis. Aspectos clínicos y fisiopatológicos*. Rev. Méd. I.M.S.S. (Méx.) 9:304, 1970.
2. *Case records of the Massachusetts General Hospital*. New Eng. J. Med. 279:705, 1968.
3. Wrong, O. y Davies, H. E. F.: *The excretion of acid in renal disease*. Quart. J. Med. 28:259, 1959.
4. Douglas, J. B. y Healy, J. K.: *Nephrotoxic effect of amphotericin B, including renal tubular acidosis*. Amer. J. Med. 46: 154, 1969.
5. Fulop, M. y Drapkin, A.: *Potassium depletion syndrome secondary to nephropathy apparently caused by "outdated tetracycline"*. New Eng. J. Med. 272: 1965.
6. Morris, R. C. y Fundenberg, H. H.: *Impaired renal acidification in patients with hypergammaglobulinemia*. Medicine 46: 57, 1967.
7. Philip, R. S. y Lawson, L. R.: *Defect in urinary acidification induced in vitro by amphotericin B*. J. Clin. Invest. 49:596, 1970.
8. Shear, L.; Bonkowsky, H. L. y Gabuzda, G. J.: *Renal tubular acidosis in cirrhosis*. New Eng. J. Med. 280:1, 1969.

9. Shioji, R.; Furuyama, T.; Onodera, S.; Saito, H.; Ito, H. y Sasaki, Y.: *Sjögren's syndrome and renal tubular acidosis*. Amer. J. Med. 48:456, 1970.
10. Smith, P. M.; Middleton, J. E. y Williams, R.: *Renal tubular acidosis and cirrhosis*. Post. Grad. Med. J. 43:439, 1969.
11. Tu, W. H. y Shearn, M. A.: *Sistemic lupus erythematosus and latent renal tubular dysfunction*. Ann. Int. Med. 67: 100, 1967.
12. Mookerjee, B.; Gault, M. H. y Dossetor, J. B.: *Hyperchloremic acidosis in early diagnosis of renal allograft rejection*. Ann. Int. Med. 71:47, 1969.
13. Peters, J. P. y Van-Slike, D. D.: *Quantitative Clinical Chemistry*. Baltimore, The Williams and Wilkins Company. Vol. 2, 1958.
14. Astrup, P.: *Simple electronic technique for determination of carbon dioxide in plasma and bicarbonate content in "separated plasma" at fixed carbon dioxide tension*. Scandinav. J. Clin. Lab. Invest. 8:33, 1956.
15. Brod, J. y Sirota, J. H.: *The renal clearance of endogenous creatinine in man*. J. Clin. Invest. 27:645, 1948.
16. Van Slike, D. D. y Cullen, G. E.: *The determination of urea by the urease method*. J. Biol. Chem. 24:177, 1916.
17. Muir, G. G.; Matthews, D. M. y Baron, D. N.: *Estimation of alpha amino-nitrogen in plasma and urine by the colorimetric ninhydrin reaction*. J. Clin. Invest. 28:35, 1949.
18. Better, O. S.; Charimowitz, C.; Naveh, Y.; Stein, A.; Nahir, A. M.; Barzilai, A. y Erlik, D.: *Syndrome of incomplete renal tubular acidosis after cadaver kidney homotransplantation*. Ann. Int. Med. 71: 39, 1969.