

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acidosis tubular renal distal clásica: Revisión de mecanismos fisiopatológicos y bases moleculares.

TIPPETTS CAITLIN, LAUREN.¹BARRAGÁN ARIAS ALLEN RAFAEL.¹

RESUMEN

La acidosis tubular renal distal tipo 1 es una enfermedad rara de origen genético o adquirido, con una prevalencia estimada de 0,46/10.000 habitantes. Es caracterizada por la presentación de acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica normal en plasma, asociada a hipokalemia, hipercalciuria e hipocitraturia; fundamentalmente secundario a una capacidad deficiente de secreción de protones por parte de las células alfa intercaladas en el túbulo. La presentación clínica varía según su etiología y es condicionada por las alteraciones ácido-base coexistentes. Su tratamiento se basa en la corrección de las alteraciones mediante administración de terapia alcalinizante asociado a suplementos de potasio y diuréticos para prevenir complicaciones potencialmente mortales, como la crisis hipokalémica.

PALABRAS CLAVE: Acidosis tubular renal; acidosis metabólica; ART clásico, genética; enfermedades raras.

ABSTRACT

Type 1 distal renal tubule acidosis is a rare disease of genetic or acquired origin with an estimated prevalence of 0.46/10,000 habitants. It's characterized by hyperchloremic metabolic acidosis with normal serum anion gap, associated with hypokalemia, hypercalciuria and hypocitraturia; fundamentally secondary to a deficient proton secretion capacity by the intercalated alpha cells in the renal collecting ducts. The clinical presentation varies according to its etiology and is conditioned by the coexisting acid-base disorders. Its treatment is based on the correction of the alterations through alkalinizing therapy, potassium supplementation and diuretics; to prevent life-threatening complications such as a hypokalemic crisis.

KEYWORDS: Acidosis, renal tubular; classic type RTA; genetics; metabolic acidosis; rare diseases.



¹Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

CORRESPONDENCIA:

Caitlin Lauren Poh Tippetts
Héroes Mexicanos 61
San Martín Hidalgo,
Jalisco C.P. 46770
3751187996
A01638272@tec.mx

OBJETIVO

Realizar una revisión de los mecanismos fisiopatológicos de la acidosis tubular renal distal, además de sus etiologías, sus manifestaciones clínicas y manejo.

INTRODUCCIÓN

La acidosis tubular renal distal (ATRd), también conocida como ATR clásica o ATR tipo 1, es una enfermedad considerada como rara o minoritaria, con una prevalencia estimada de 0,46/10.000 habitantes o de 1 caso por cada 100.000 habitantes de origen primario o hereditario y que tiene una prevalencia inferior a la secundaria.^{1,2} En general, se presenta una mayor incidencia en personas procedentes del Norte de África, Túnez y Asia.³ Se desconoce con exactitud la incidencia de ATRd en México, lo cual se atribuye a una falta de registro nacional de enfermedades renales. Esta patología se caracteriza por la presentación de acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica normal en plasma, hipokalemia, un pH urinario >5.5 y baja excreción urinaria de amonio (NH₄), así como hipercalciuria e hipocitraturia; características secundarias a una capacidad deficiente de secreción de protones por parte de las células alfa intercaladas en el túbulo colector, con la consecuente afectación del equilibrio ácido base.^{2,4}

ETIOLOGÍA

La ATRd puede ser clasificada en hereditaria (primaria) o adquirida (secundaria). Como se mencionó anteriormente, se estima que la presentación de origen secundario es hasta cuatro veces más común que la primaria.¹

Las formas primarias de ATRd suelen presentarse en pacientes pediátricos y se clasifican en tipo 1a: autosómico dominante, tipo 1b: autosómico recesivo y tipo 1c: sin pérdida auditiva. El patrón de herencia más común de ATRd es el autosómico recesivo y actualmente, se han identificado seis genes cuyas mutaciones son implicadas en esta patología:

SLC4A1, ATP6V0A4, ATP6V1B1, FOXI1, WDR72 y ATP6V1C2 (este último descrito de manera reciente en el 2019)^{1,2,4}. La edad habitual de presentación y el establecimiento de diagnóstico varía según el patrón de herencia. La ATRd recesiva se asocia con una presentación sintomática temprana, entre los 6 y 24 meses de vida, mientras que la ATRd dominante se caracteriza por exhibir manifestaciones clínicas tardías, diagnosticándose por lo general, entre los 4 y 13 años o incluso, a partir de la segunda década de vida.^{1,5,6} Además de las afecciones genéticas ya mencionadas, la anemia de células falciformes y el síndrome de Ehlers Danlos pueden ser etiologías genéticas de ATRd pero de tipo secundario.⁴

La ATRd adquirida (secundaria) suele ocurrir en adultos y puede ser causada por el uso de fármacos, uropatías o enfermedades autoinmunes. Si bien se desconocen de manera precisa los mecanismos a través de los cuáles estos factores desencadenan la patología, se ha planteado que la deficiente acidificación de la orina puede deberse a alteraciones dependientes de voltaje, defectos de gradiente/permeabilidad o secretorios. Estos factores, así como la diferencia de pH a través de la membrana, repercuten directamente en el funcionamiento de la bomba ATPasa de H⁺ (V-ATPasa) expresada en las células intercaladas alfa del túbulo colector.⁷

FISIOPATOLOGÍA

Diferentes mecanismos renales contribuyen a la homeostasis ácido-base del cuerpo, como la reabsorción de las moléculas de bicarbonato (HCO₃⁻) filtrado y la eliminación de ácidos no volátiles con la consecuente regeneración del bicarbonato consumido en la amortiguación. Particularmente, es en la nefrona distal donde ocurre transcurren procesos de regulación final del equilibrio ácido-base, implicando la modificación del pH urinario. Es en esta porción donde ocurre una reabsorción del 10-20% de HCO₃⁻ que no se reabsorbió en los túbulos proximales; La secreción de iones H⁺ hacia el lumen provoca una disminución del pH urinario, estos se eliminan unidos a sistemas de amortiguación como

fosfatos, amonio (NH_4), y en forma de iones libres.⁸ En la ATRd, los mecanismos fisiológicos normales de acidificación urinaria se ven alterados por una disfunción en cualesquiera de los transportadores implicados en el proceso, dando como resultado la alteración ácido-básica sistémica. Existen tres mecanismos principales causales de ATRd: defectos secretorios, defectos de voltaje y defectos de permeabilidad.⁹

Los defectos secretorios se deben a una ausencia o alteración de la actividad de las bombas secretoras de protones, ya sea la H^+ ATPasa (V-ATPasa) o la H^+/K^+ -ATPasa. Cuando existe una excreción reducida de H^+ , no es posible disminuir de manera adecuada el pH urinario ni excretar ácidos en forma de acidez titulable, amonio y otros buffers, resultando en el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica, el estado característico de esta patología.² (Fig. 1)

Los defectos de voltaje se dan debido a que, en los túbulos distales, la generación de un potencial transepitelial negativo por la reabsorción de Na^+ mediante el ENaC en las células principales contribuye a la secreción de protones y a la acidificación de la orina en estos segmentos. Este mecanismo se encuentra sujeto a la regulación de la aldosterona y favorece la secreción tubular de H^+ al estimular la H^+ -ATPasa apical de las células intercaladas alfas cercanas. Existen causas genéticas y adquiridas de actividad defectuosa del ENaC, lo que impide la generación del potencial electronegativo. Entre las causas genéticas, existen mutaciones recesivas en los genes SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G, que codifican para las subunidades alfa, beta o gamma del ENaC, respectivamente, y un defecto autosómico dominante del gen NR3C2, que codifica para el receptor de mineralocorticoides. Por el lado contrario, entre las causas adquiridas, encontramos función defectuosa por hipoaldosteronismo debido a insuficiencia renal, uso de inhibidores de la calcineurina, antiinflamatorios no esteroideos, diabetes mellitus con hiporeninemia, o por acción directa de otros fármacos como ciclosporina, tacrolimus, inhibidores del receptor de aldosterona, inhibidores de la angiotensina II y heparina; aunque la asociación está descrita, se desconoce el porcentaje de pacientes que desarrollan ATRd postratamiento farmacológico.^{5,7,9}

Un mecanismo productor de ATRd menos frecuente se relaciona con la permeabilidad de la membrana luminal del túbulo a las moléculas de H^+ . Por cuestión de gradiente de concentración, esta membrana debe ser relativamente impermeable a los H^+ para evitar que estos se difundan a las células tubulares y posteriormente a la circulación.^{4,8} Existen algunos factores que causan un aumento patológico de la permeabilidad, como nefrotoxicidad debido al uso de fármacos como anfotericina B, por ejemplo.

Esto condiciona una difusión inversa de protones excretados.⁹

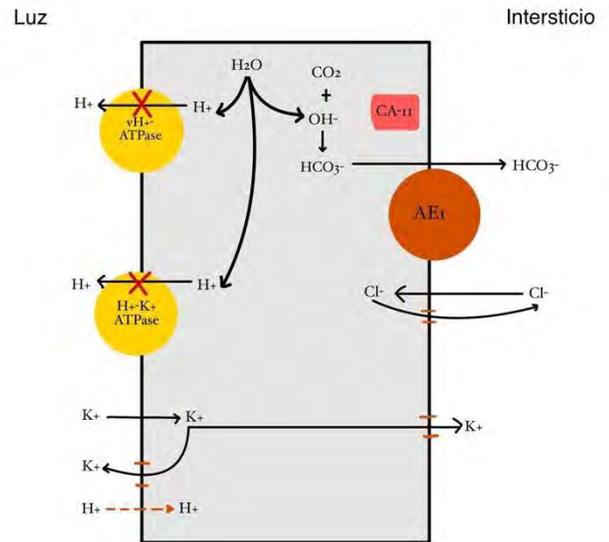


Figura 1. Célula alfa intercalada. Son señalados los transportadores disfuncionales en la membrana apical, que condiciona a una inadecuada secreción de hidrogeniones hacia el espacio luminal.

ATRd PRIMARIA: BASES MOLECULARES Y GENÉTICAS

MUTACIONES DE LAS SUBUNIDADES DE LA H^+ -ATPASA: ATP6V1B1 Y ATP6V0A4

El principal mecanismo productor de ATRd tipo 1, sobre todo en casos primarios, es la actividad defectuosa o disminuida de la bomba H^+ -ATPasa de las células intercaladas alfa, lo cual puede generarse por diferentes mutaciones de genes que codifican para subunidades de la bomba. Estos siguen un patrón de herencia recesivo y conllevan una pérdida de función de secreción de protones. Las más frecuentes observadas en estos genes son mutaciones frameshift, nonsense y splice-site.

La bomba H^+ -ATPasa es una macromolécula que contiene dos dominios estructurales, V1 y V0. El dominio V0 está formado por 6 subunidades y tiene una posición de anclaje que probablemente permite la translocación de H^+ a través de la membrana. El dominio V1, que se encuentra en el citoplasma, está formado por 8 subunidades (A-H) que generan energía para el transporte de protones mediante la hidrólisis de ATP.^{7,10}

GEN ATP6V1B1

El gen ATP6V1B1 que se encuentra en el cromosoma 2p13.3, contiene 14 exones y codifica para la subunidad B1 del dominio V1 y se encarga de la captura de protones del citoplasma celular. La mayoría de mutaciones en este gen causan una disfunción en el ensamblaje proteico que forma la bomba. Esta subunidad, además de expresarse en las células intercaladas alfa de los túbulos renales distales, también se expresa en las células epiteliales del saco endolinfático en la cóclea. Por lo tanto, esta alteración, también conocida como ATRd-ATP6V1B1 autosómico recesivo, se acompaña de sordera neurosensorial; debido a la expresión de la bomba simultánea en riñón y en el oído y a la importancia de la secreción de protones en la endolinfa para el funcionamiento adecuado del oído interno. La sordera se da hasta en un 90% de pacientes con mutaciones de este gen y se caracteriza por aparición temprana. Los pacientes que presentan esta mutación también pueden presentar otras anomalías del oído interno como un agrandamiento del acueducto vestibular.^{7,11,12}

GEN ATP6V0A4

El gen ATP6V0A4 se localiza en el cromosoma 7q34, contiene 23 exones y codifica para la subunidad A4 de 800 aminoácidos del dominio transmembrana V0 que está involucrada en la translocación de protones a través de membrana. Las mutaciones en este gen causan un ensamblaje incorrecto y funcionalmente defectuoso de los dominios V1 y V0 de la bomba H⁺-ATPasa y se conoce como ATRd-ATP6V0A4 autosómica recesiva, manifestándose como ATRd con sordera moderada de presentación tardía en un 35-50% de los casos o incluso, sin fenotipo de hipoacusia.⁶

MUTACIONES EN EL GEN SLC4A1: AE1

El gen SLC4A1 se encuentra en el cromosoma 17q21.31 y codifica para el intercambiador de cloruro-bicarbonato, AE1, una glucoproteína dimérica con 12-14 dominios transmembrana, también conocido como proteína de transporte de aniones de banda 3, expresado en la membrana basolateral de los túbulos distales, así como las células intercaladas alfa de los túbulos colectores renales, además de en la membrana plasmática de los eritrocitos. Tiene la función de reabsorción de HCO₃⁻ acoplada con excreción de cloruro.⁶ Se han identificado una variedad de tipos de mutaciones que, en estudios experimentales, causan reducción de la actividad transportadora del intercambiador, mal plegamiento y degradación o retención intracelular de proteínas mutadas. Estas representan el 15% de mutaciones totales que causan ATRd y llevan a la acumulación de HCO₃⁻ en

la célula intercalada alfa con la disminución consecuente de generación de H⁺ intracelular, y como consecuencia, hiperbicarbonatemia e hipercloruremia.^{3,4,6}

La herencia de este tipo de ATRd puede transmitirse de manera autosómica dominante y autosómica recesiva, cada tipo con sus respectivas implicaciones moleculares y clínicas, siendo la forma dominante, más común y de aparición más tardía. La forma transmitida de manera autosómica recesiva conlleva manifestaciones clínicas más severas que la dominante, identificándose usualmente desde la infancia temprana y se asocia en algunos casos con deformidad eritrocitaria y anemia hemolítica, debido a cambios en la proteína banda 3 que también se expresa en los eritrocitos.^{6,7}

OTROS GENES IMPLICADOS: SLC26A7, FOXI1, WDR72, ATP6V1C2

Se cree que solo aproximadamente del 70-80% de los casos primarios de ATRd pueden ser explicados por mutaciones en los genes previamente mencionados y estudios recientes revelan otros genes responsables de causar la enfermedad, que requieren de mayor investigación.

Entre ellos, se encuentra SLC26A7, que codifica para un intercambiador cloruro/bicarbonato que se expresa en las células secretoras de ácido en la médula renal.⁷

Por otro lado, FOXI1 es un factor de transcripción que regula una variedad de transportadores de membrana esenciales para la acidificación urinaria en los túbulos renales, pero también a nivel del oído interno, AE1, AE4 y subunidades de la V-ATPasa. Las mutaciones con pérdida de función, comúnmente de herencia homocigótica, resultan en una incapacidad de transactivación de estos transportadores y por ende, en sordera neurosensorial de aparición temprana y acidosis metabólica.⁶

Otro gen mutado descrito recientemente es WDR72 (tryptophan-aspartate repeat domain 72), específicamente heredada de manera homocigótica. Se cree que este gen participa en la regulación del ensamblaje del V-ATPasa, la promoción de su función o como mediador del tráfico intracelular tanto en este transportador, como en AE1, resultando en retención intracelular o afectación del direccionamiento de las proteínas reguladoras del equilibrio ácido base en las células renales.^{6,13}

Por último, mutaciones en el gen ATP6V1C2, localizado en el cromosoma 2p25.1, se han demostrado como responsables de ATRd recesiva, codificando para la subunidad C de la V-ATPasa expresada en las células intercaladas renales.¹⁴ La tabla 1 resume las principales mutaciones descritas en el desarrollo de la enfermedad.

Gen	Proteína codificada	Locus cromosómico
ATP6V1B1	Subunidad B del V-ATPasa, isoforma renal	2p13.3
ATP6V0A4	Subunidad A del V-ATPasa, isoforma 4	7q34
SLC4A1	AE1: Proteína de transporte de aniones de banda 3	17q21.31
SLC26A7	<i>Solute carrier family 26 member 7</i>	8q21.3
FOXI1	<i>Forkhead Box I1</i>	5q35.1
WDR72	<i>WD repeat-containing protein 72</i>	15q21.3
ATP6V1C2	Subunidad C del V-ATPasa, isoforma renal	2p25.1

Tabla 1. Genes implicados en la patogenia de la ARTd ^{1,6 7,15}

ATRD SECUNDARIA

La ATRd secundaria o adquirida se debe generalmente al uso de fármacos (antiinflamatorios [ibuprofeno], antimicrobianos, medicamentos antivirales [foscarnet y tenovir], diuréticos [furosemida] o citotóxicos, con una incidencia desconocida), ingesta de tóxicos, enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, hepatitis crónica activa, cirrosis hepática, anemia de células falciformes, hipertiroidismo y tiroiditis autoinmune) o incluso, puede presentarse secundaria a uropatías (especialmente en casos con daño del parénquima renal) o trasplante renal.^{6,7,9,16} Si bien los mecanismos causales no se han descrito del todo, la defectuosa acidificación de la orina responde a los mecanismos mencionados anteriormente; alteraciones voltaje dependientes, a defectos de gradiente o permeabilidad y a alteraciones en la secreción de protones. Los agentes descritos ejercen daño sobre alguno de estos mecanismos.^{4,7}

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de ATRd varían según la etiología y el mecanismo de herencia implicado. Típicamente, incluyen hipoacusia o sordera, raquitismo, anorexia, poliuria, polidipsia, vómito, estreñimiento, debilidad y bajo tono muscular.³ La acidosis metabólica no corregida asociada a alteraciones como hipokalemia, hipercalcemia e hipocitratemia condiciona un riesgo para desarrollo de patologías renales como nefrocalcinosis (88-94% de pacientes), enfermedad

renal crónica (82% de pacientes entre 20-60 años) y nefrolitiasis (12-24%). Además, estas alteraciones electrolíticas causan enfermedad ósea; el 90% de pacientes adultos presentan osteoporosis; se describen deformidades óseas en el 25% de niños y osteomalacia en 9,6 - 23,3% de adultos; entre 50 - 79.1% de niños presentan retraso en crecimiento (observado tanto en peso como en talla). Además, el 25% de los pacientes presentarán a lo largo de su vida una urgencia metabólica, comúnmente una crisis hipokalémica, con una mortalidad del 11%.¹

DIAGNÓSTICO

Ante el paciente que se presenta con acidosis metabólica hiperclorémica con brecha aniónica normal, de origen desconocido, la presencia de ATR, ya sea distal o proximal, debe sospecharse. Para caracterizar la acidosis tubular renal distal, se analiza el pH y la brecha aniónica en orina, el potasio sérico y se calcula la fracción excretada de bicarbonato. Los hallazgos se resumen en la tabla 2. Si bien existen pruebas funcionales para el diagnóstico, no se realizan de manera rutinaria por requerir procedimientos especializados. Se emplean en caso de necesidad de caracterización más específica del defecto de acidificación. Entre estas pruebas, clásicamente, se emplea la prueba de acidez titulable, el hallazgo sugestivo es una brecha aniónica positiva tras carga de NH.^{3,4} Una vez establecido el diagnóstico, se debe determinar si la alteración es primaria o secundaria. Además, debe realizarse ultrasonido renal para analizar la morfología y descartar acidosis secundaria a uropatía o malformación renal, y evaluar la presencia de nefrocalcinosis. Pruebas de función auditiva y evaluación oftalmológica pudieran ser recomendables, además de estudio genético en casos primarios.³

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	↓

Tabla 2. Resumen de los hallazgos de laboratorio en la acidosis tubular renal distal. ^{3,18,19}

Para descartar diagnósticos diferenciales y otras alteraciones renales tales como insuficiencia, se valora la tasa de filtrado glomerular basado en la creatinina sérica. Glucosuria, hipofosfatemia, fosfaturia y proteinuria pudieran sugerir síndrome de Fanconi.

Además de la ATR, deben considerarse otras patologías que pueden ocasionar el estado de acidosis metabólica con brecha aniónica normal. La tabla 3 resume las principales causas y el mecanismo relacionado con el estado de acidosis metabólica.

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

Tabla 3. Acidosis metabólica: Principales mecanismos y condiciones.^{17, 18}

MANEJO DEL PACIENTE

El tratamiento del paciente con ATR distal conlleva como objetivos la corrección de la acidosis metabólica y de alteraciones secundarias como hipokalemia, hipercalciuria y la hipocitraturia.

Los pacientes requieren el suministro de una terapia alcalinizante, en la mayoría de los casos durante toda la vida, para corregir la acidosis metabólica. Generalmente se emplean sales de bicarbonato o citrato. La terapia alcalinizante es suministrada junto a sodio o potasio. La corrección de la acidosis trae consigo diversos beneficios, como la normalización del crecimiento en niños y la prevención de complicaciones como la nefrocalcinosis, nefrolitiasis y osteopenia.^{5,3}

La terapia alcalinizante tiene como objetivo alcanzar concentraciones séricas de bicarbonato dentro de rangos normales (22-24 mEq/L). Además, es necesario corregir las concentraciones de potasio previo a la terapia alcalinizante si el paciente se presenta con hipokalemia. Para esto, se han empleado diuréticos ahorradores de potasio como la amilorida, lo que permite minimizar la necesidad de suplementación de potasio.^{3,6}

CONCLUSIÓN

En condiciones normales, el organismo mantiene su homeostasis regulando constantemente las concentraciones de iones y moléculas que intervienen en procesos energéticos y mantiene el equilibrio interno en relación con el ambiente. Alteraciones en esta función pueden ocasionar la

aparición de consecuencias graves que, de no ser atendidas oportunamente, pueden incluso resultar en la muerte.

Los pacientes con ATR distal se ven afectados con un gran espectro de características clínicas que se desarrollan en el contexto de una incapacidad del organismo para contrarrestar la reducción del pH por una excreción de ácidos disfuncional.

Reconocer la presentación de los diferentes tipos de alteraciones metabólicas, sus mecanismos subyacentes y el manejo idóneo para cada caso, resulta de gran relevancia para el profesional de salud, pues la identificación e intervención oportuna permite una mejor atención de los pacientes, la disminución de síntomas relacionados con la enfermedad y, por consiguiente, un aumento en su calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torregrosa Prats JV, Santos Rodríguez F, González Parra E, Espinosa Román L, Buades Fuster JM, Monteagud-Marrahí E, et al. Acidosis tubular renal distal (ATRd): Aspectos epidemiológicos, diagnósticos, de Seguimiento Clínico y terapéuticos. Resultados de una encuesta a un colectivo de nefrólogos. *Nefrología* 2021;41:62–8. doi:10.1016/j.nefro.2020.06.004.
2. Lopez-Garcia SC, Emma F, Walsh SB, Fila M, Hooman N, Zaniew M, et al. Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2019;34:981–91. doi:10.1093/ndt/gfy409.

3. Medeiros, M, Escobar L, Muñóz R. Abordaje clínico y diagnóstico de la acidosis tubular renal. *Acta Médica Grupo Ángeles*. 2018;16(1):47-52.
4. Silva M, Méndez J, Piantanida J, Hernández G, Bois F. Acidosis tubular renal distal hereditaria, diagnóstico en hermanos. A propósito de 2 casos pediátricos. *Archivos Argentinos De Pediatría* 2019;117. doi:10.5546/aap.2019.e263.
5. Frías Ordoñez JS, Urrego Díaz JA, Lozano Triana CJ, Landinez Millán G. Acidosis tubular renal distal. Serie de Casos Y revisión narrativa. *Revista Colombiana De Nefrología* 2020;7:84–96. doi:10.22265/acnef.7.1.355.
6. Gómez-Conde S, García-Castaño A, Aguirre M, Herrero M, Gondra L, Castaño L, et al. Acidosis tubular renal distal hereditaria: Correlación genotípica, Evolución a Largo Plazo y Nuevas Perspectivas Terapéuticas. *Nefrología* 2021;41:383–90. doi:10.1016/j.nefro.2020.08.015.
7. Soares SB, de Menezes Silva LA, de Carvalho Mrad FC, Simões e Silva AC. Distal renal tubular acidosis: Genetic causes and management. *World Journal of Pediatrics* 2019;15:422–31. doi:10.1007/s12519-019-00260-4.
8. Walder A, Santa Cruz F. Renal physiology and Hydrosaline metabolism. *Anales De La Facultad De Ciencias Médicas (Asunción)* 2018;51:113–4. doi:10.18004/anales/2018.051(03)113-114.
9. Both T, Zietse R, Hoorn EJ, van Hagen PM, Dalm VA, van Laar JA, et al. Everything you need to know about distal renal tubular acidosis in autoimmune disease. *Rheumatology International* 2014;34:1037–45. doi:10.1007/s00296-014-2993-3.
10. Mohebbi N, Wagner CA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *Journal of Nephrology* 2017;31:511–22. doi:10.1007/s40620-017-0447-1.
11. Watanabe T. Improving outcomes for patients with distal renal tubular acidosis: Recent advances and challenges ahead. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2018;Volume 9:181–90. doi:10.2147/phmt.s174459.
12. Chen L, Wang H-L, Zhu Y-B, Jin Z, Huang J-B, Lin X-F, et al. Screening and function discussion of a hereditary renal tubular acidosis family pathogenic gene. *Cell Death & Disease* 2020;11. doi:10.1038/s41419-020-2354-y.
13. Rungroj N, Nettuwakul C, Sawasdee N, Sangnual S, Deejai N, Misgar RA, et al. Distal renal tubular acidosis caused by tryptophan-aspartate repeat domain 72(WDR72) mutations. *Clinical Genetics* 2018;94:409–18. doi:10.1111/cge.13418.
14. Jobst-Schwan T, Klämbt V, Tarsio M, Heneghan JF, Majmundar AJ, Shril S, et al. Whole exome sequencing identified ATP6V1C2 as a novel candidate gene for recessive distal renal tubular acidosis. *Kidney International* 2020;97:567–79. doi:10.1016/j.kint.2019.09.026.
15. National Center for Biotechnology Information. SLC26A7 solute carrier family 26 member 7 [Homo sapiens (human)] [Internet]. National Library of Medicine. 2022 [Consultado 15 Sep 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/115111#bibliography>
16. Méndez Ramírez D, Murillo Delgado J. Acidosis tubular renal asociado a síndrome de sjögren primario. *Revista Clínica Escuela De Medicina UCR-HSJD* 2019;9:45–9. doi:10.15517/rc_ucr-hsjd.v9i5.39642.
17. Pham AQ, Xu LH, Moe OW. Drug-induced metabolic acidosis. *F1000Research* 2015;4:1460. doi:10.12688/f1000research.7006.1.
18. Palmer BF, Kelepouris E, Clegg DJ. Renal tubular acidosis and management strategies: A narrative review. *Advances in Therapy* 2020;38:949–68. doi:10.1007/s12325-020-01587-5.
19. Manzanedo Bueno MR, Nez Izquierdo M, Taberner Romo JM, Fraile Gmez P. Protocolo Diagnostico de las Alteraciones del PH Urinario. *Medicine - Programa De Formación Médica Continua Acreditado* 2007;9:5239–41. doi:10.1016/s0211-3449(07)74640-4.
20. García de la Puente S. Acidosis tubular renal. *Acta Pediátrica de México* [Internet]. 2006;27(5):268-278. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640835005>