



Memoria del LII Taller de Actualización Bioquímica, Facultad de Medicina; UNAM

## Regulación de la homeostasis ácido-base por el riñón y su impacto en la salud y la enfermedad

Regulation of acid-base homeostasis by the kidney and its impact on health and disease

Escobar Pérez, Laura<sup>1</sup>✉; López González, Zinaeli<sup>1</sup>; Wong Villegas, Karim<sup>1</sup> y León Aparicio, Daniel<sup>1</sup>

1. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México

✉ Correspondencia. Avenida Universidad 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México C.U., Coyoacán, CDMX, CP 04510. Tel: (+52)55 5623 2366. [laurae@unam.mx](mailto:laurae@unam.mx)

Editor responsable: Héctor Vázquez Meza  
DOI: <https://doi.org/10.22201/fm.0188137xp.2025.49.15>

Recibido: 29 de mayo de 2025  
Revisado: 19 de junio de 2025  
Aceptado: 23 de junio de 2025

### Resumen

El riñón lleva a cabo varias funciones homeostáticas: elimina sustancias tóxicas y productos de desecho del metabolismo, regula el volumen de agua y la composición salina de los líquidos corporales, participa en el metabolismo óseo mineral y en el balance ácido-base (A-B). En este trabajo se describe cómo el riñón elimina los ácidos no volátiles y el amonio provenientes del catabolismo de las proteínas, así como los mecanismos de transporte que participan en las nefronas. Al respecto, destacan los canales catiónicos activados por hiperpolarización y nucleótidos cíclicos (HCN) que nuestro grupo de investigación ha identificado como nuevos actores moleculares en la homeostasis ácido-base regulada por el riñón. También se discute la fisiopatología de la Acidosis Tubular Renal (ATR), así como los casos que hemos documentado en México.

**Palabras claves:** Riñón, acidosis tubular renal

### Abstract

The kidneys perform many homeostatic pathways: remove metabolic products and toxins from the blood and excrete them through the urine; regulate the body's fluids, and maintain the electrolyte and acid-base balance. The kidneys also produce or activate hormones involved in erythropoiesis, bone metabolism and blood pressure regulation. In this work we summarized the molecular mechanisms in the kidneys that get rid of the acid load produced after food intake or metabolic reactions. My research group contributed to the identification of a new player of the acid-base homeostasis in the renal epithelia: the hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated channels (HCN). This finding led me to document the first Mexican families with renal tubular acidosis (RTA).

**Keywords:** Kidney, renal tubular acidosis.

### Introducción

El funcionamiento de las células, tejidos y órganos depende de la concentración de hidrogeniones ( $H^+$ ) en el plasma sanguíneo, la cual

debe mantenerse dentro de márgenes estrechos de  $40 \pm 5$  nEq/L (pH 7.35-7.46). El concepto de pH surgió para poder abarcar un rango amplio de la concentración de  $H^+$ . La vida es posible desde 15

nEq/L (pH 7.8) hasta 160 nEq/L (pH 6.8) de  $H^+$ . El impacto del balance ácido-base (A-B) es enorme ya que la conformación estructural de las proteínas, sus propiedades eléctricas e interacción con otros componentes celulares, así como la actividad enzimática depende del valor de pH.

Los amortiguadores intra y extracelulares ayudan a mitigar los cambios sistémicos de pH. Los amortiguadores del espacio extracelular comprenden el par ácido/base: dióxido de carbono/bicarbonato ( $CO_2/HCO_3^-$ , 53%) y la hemoglobina/oxihemoglobina (35%); en menor grado contribuyen las proteínas (7%) y los fosfatos (5%). El amortiguador urinario lo constituye el par amonio/amoniaco ( $NH_4^+/NH_3$ ).

La ecuación de Henderson-Hasselbach permite relacionar el pH, el pKa, la concentración de  $HCO_3^-$  ( $[HCO_3^-]$ ) y la presión parcial del  $CO_2$  ( $pCO_2$ ):

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03PCO_2}$$

La  $[HCO_3^-]$  se expresa en Eq/L y la  $pCO_2$  en mmHg. En condiciones fisiológicas la solubilidad del  $CO_2$  es de 0.03 mmol/mmHg a la temperatura corporal (Lee Hamm et al., 2015).

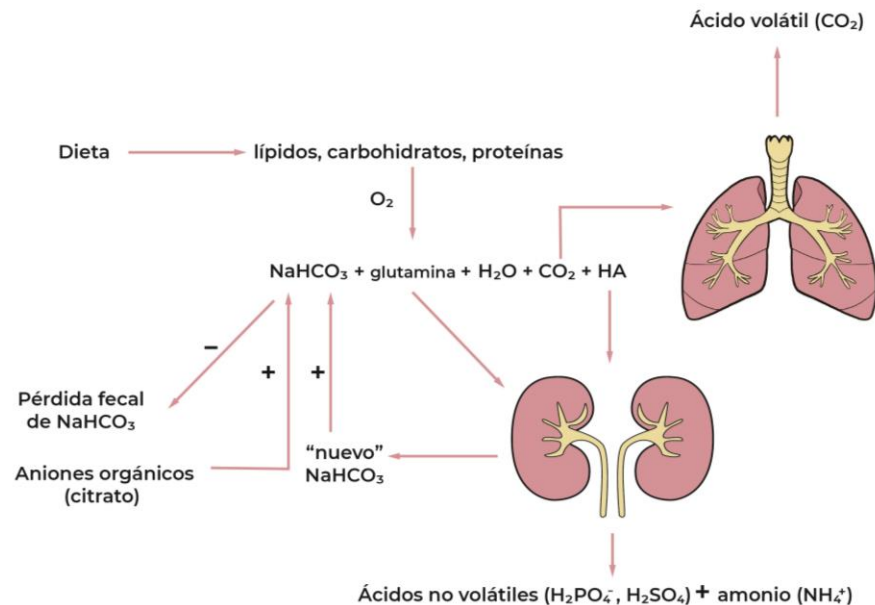
El mantenimiento del balance A-B es fundamental para la salud y esto se logra por la acción concertada

de varios órganos y tejidos: los pulmones, los riñones, el hueso, el músculo esquelético y el intestino. Sin embargo, los pulmones y los riñones juegan el papel más importante en el equilibrio A-B, como se deduce de las manifestaciones fisiológicas que se presentan en las enfermedades respiratorias y renales, hereditarias o adquiridas.

Dentro de los determinantes que influyen en el balance A-B se encuentra la dieta ácida y la carga alcalina de los alimentos (frutas y verduras), así como la capacidad del cuerpo para excretar el exceso de ácido o álcali, lo cual disminuye con la edad o por un deterioro de la función renal (Frassetto et al., 2020). La dieta occidental contiene proteína de origen animal, grasa y carbohidratos en exceso, lo que contribuye a aumentar la carga ácida corporal.

Los trastornos A-B implican cambios en la  $pCO_2$  o el  $HCO_3^-$  sérico que producen valores anormales del pH arterial:

- Acidemia: pH sérico  $< 7,35$ .
- Alcalemia: pH sérico  $> 7,45$ .
- Acidosis: acumulación de ácido o la pérdida de bases.
- Alcalosis: acumulación de bases o la pérdida de ácido.



**Figura 1. Los pulmones y los riñones regulan el balance ácido-base.** Los pulmones excretan los ácidos volátiles ( $CO_2$ ) mientras que los riñones excretan la carga ácida en forma de ácidos titulables y amonio, proveniente del catabolismo de las proteínas. PNAE: producción neta de ácido endógena (Modificada de Koeppen & Stanton, 2019)

Las alteraciones de la  $pCO_2$  se asocian con desórdenes respiratorios, ya que los niveles del  $CO_2$  arterial se regulan por la ventilación alveolar,

mientras que las alteraciones en la concentración de  $HCO_3^-$  se relacionan con desórdenes metabólicos. De ahí que los trastornos A-B se clasifican en acidosis o

alcalosis respiratoria y metabólica (Achanti & Szerlip, 2023). En general, el desplazamiento del valor de pH hacia un valor más ácido causado por la enfermedad renal crónica es un factor de riesgo para desarrollar enfermedades cardio-metabólicas (Scialla & Anderson, 2013).

### El riñón: un órgano con múltiples funciones

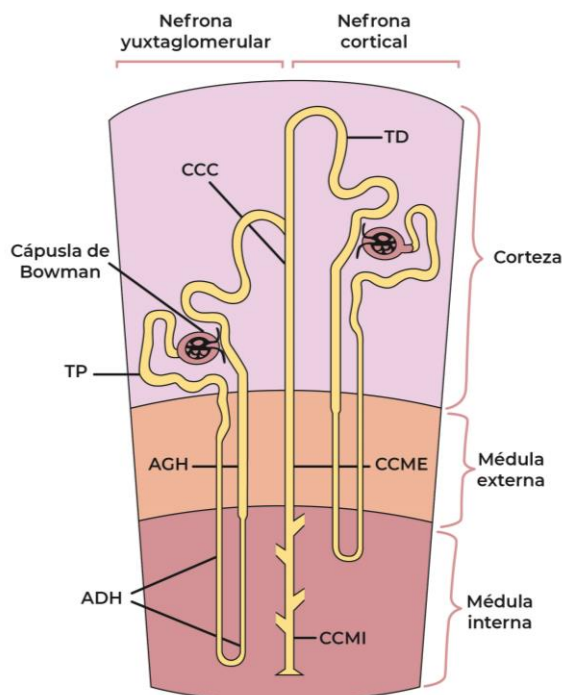
Los riñones son órganos pares retroperitoneales que se localizan en la pared posterior del abdomen, a ambos lados de la columna vertebral. En un adulto cada riñón pesa entre 115 y 170 g y tiene 11 cm de largo, 6 cm de ancho y 3 cm de grosor. Entre las numerosas funciones del riñón destacan: la excreción de productos de desecho y sustancias tóxicas, el balance A-B, la síntesis de eritropoyetina (producción de eritrocitos) y de la forma activa de la vitamina D (calcitriol) y de glucosa después de un ayuno prolongado (gluconeogénesis), así como la regulación del volumen de agua, el mantenimiento de las concentraciones de electrolitos en el plasma (cloruro de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$ ), la presión arterial y la secreción de renina.

El riñón es un órgano altamente vascularizado que se divide en dos regiones histológicas: la corteza y la médula (externa e interna), donde se encuentran inmersas cerca de un millón de nefronas. La nefrona es la unidad básica funcional del riñón, y se divide en los segmentos siguientes: la cápsula de Bowman, el túbulo proximal, el asa de Henle: descendente y ascendente fina, y ascendente gruesa; el túbulo distal y los conductos colectores corticales y medulares. Por la ubicación del glomérulo y la longitud del asa de Henle las nefronas pueden ser corticales o yuxttaglomerulares (Figura 2). Dentro de la cápsula de Bowman se localizan los capilares glomerulares en donde se filtra la sangre, permitiendo que inicie la formación de la orina a lo largo de los segmentos tubulares, mediante procesos de absorción y secreción de solutos.

### El riñón es el único órgano que puede eliminar los ácidos no volátiles y el amonio

El  $\text{CO}_2$  es un ácido volátil que se produce por la oxidación de carbohidratos, lípidos y la mayoría de los aminoácidos. Un adulto de 70 Kg que ingiere una dieta occidental típica produce una cantidad importante de  $\text{CO}_2$  (15,000 mmol/día). Los pulmones excretan el  $\text{CO}_2$  a través de los alvéolos evitando que se forme  $\text{H}^+$ . Sin embargo, el metabolismo proteico

genera ácidos no volátiles, llamados también ácidos titulables, como son el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico y, por otra parte, el  $\text{NH}_4^+$ , que solo el riñón puede eliminar en la orina.

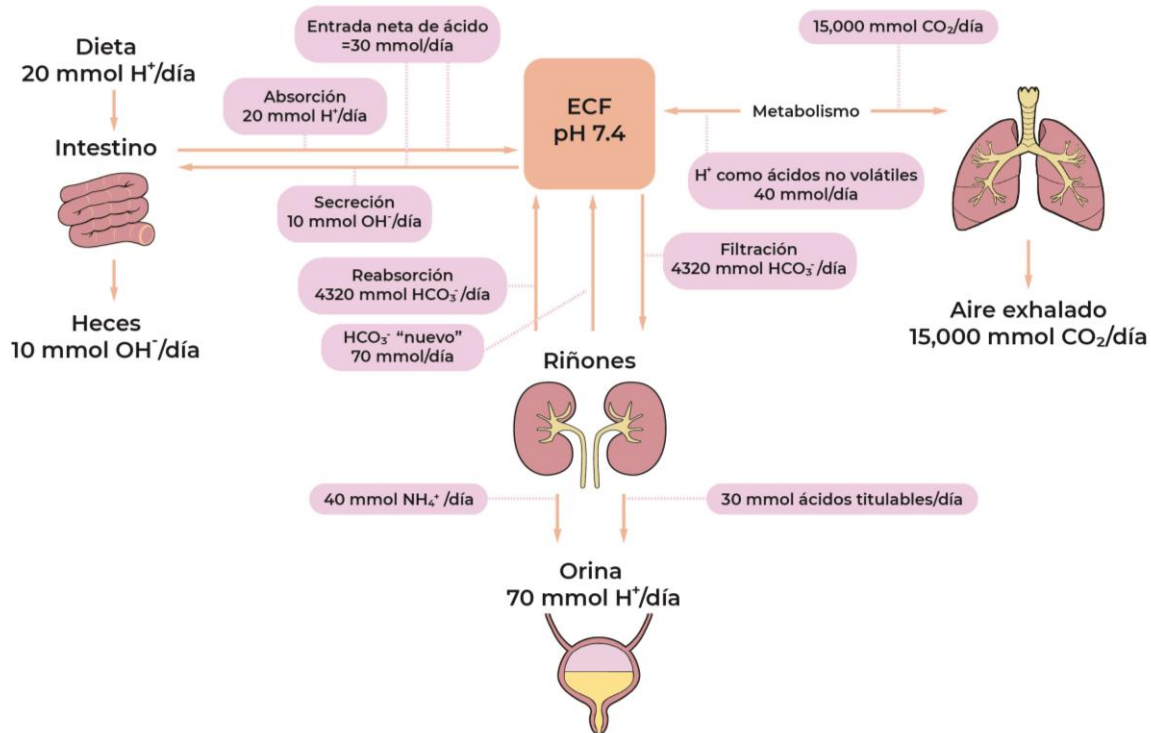


**Figura 2.** Segmentos de la nefrona y su distribución en la corteza y médula del riñón. TP: túbulo proximal, ADH: asa delgada de Henle: descendente y ascendente, AGH: asa gruesa ascendente de Henle, TD: túbulo contorneado distal, CCC: conducto colector cortical, CCME: conducto colector de la médula externa, CCMI: conducto colector la médula interna (Modificada Koeppen & Stanton, 2019)

Al restar la cantidad de  $\text{HCO}_3^-$  de los ácidos que se generan por el metabolismo, se obtiene la cantidad endógena neta de ácido, la cual es de unos 40 mmol/día para una persona de 70 kg. Por otra parte, se ganan al día 20 mmol de  $\text{H}^+$  con una dieta occidental y se pierden 10 mmol de  $\text{HCO}_3^-$  en el intestino a través de las heces, lo que resulta en una ganancia de ácidos de 30 mmol/día. El cuerpo adquiere una carga neta de ácidos no volátiles de 70 mmol/día procedente del metabolismo, la dieta y las pérdidas intestinales. Los riñones eliminan esta carga ácida diaria por la orina en forma de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) y de ácidos no volátiles o ácidos titulables ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), y absorben de forma simultánea la misma cantidad de  $\text{HCO}_3^-$  nuevo (70 mmol) hacia la sangre (Figura 3).

Tabla 1. Fuentes metabólicas de ácidos y bases no volátiles	
<b>A. Reacciones que producen CO<sub>2</sub> (un ácido potencial)</b>	
1. Oxidación completa de hidratos de carbono neutros y grasa	→ CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O
2. Oxidación de la mayoría de los aminoácidos neutros	→ Urea + CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O
<b>B. Reacciones que producen ácidos no volátiles</b>	
1. Oxidación aminoácidos que contienen sulfuro	→ Urea + CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> → 2H <sup>+</sup> + SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (p. ej. metionina, cisteína)
2. Metabolismo de compuestos que contienen fósforo	→ H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> → H <sup>+</sup> + H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>
3. Oxidación de aminoácidos catiónicos	→ Urea + CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O + H <sup>+</sup> (p. ej. lisina <sup>+</sup> , arginina <sup>+</sup> )
4. Producción de ácidos orgánicos no metabolizables	→ HA → H <sup>+</sup> + A <sup>-</sup> (p.ej. ácido úrico, ácido oxálico)
5. Oxidación incompleta de hidratos de carbono y grasa	→ HA → H <sup>+</sup> + A <sup>-</sup> (p. ej. ácido láctico, cetoácidos)
<b>C. Reacciones que producen bases no volátiles</b>	
1. Oxidación de aminoácidos aniónicos	→ Urea + CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (p. ej. glutamato <sup>-</sup> , aspartato <sup>-</sup> )
2. Oxidación de aniones orgánicos	→ CO <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O + HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (p. ej. lactato <sup>-</sup> , acetato <sup>-</sup> )

(Modificada de Boron & Boulpaep, 2009).

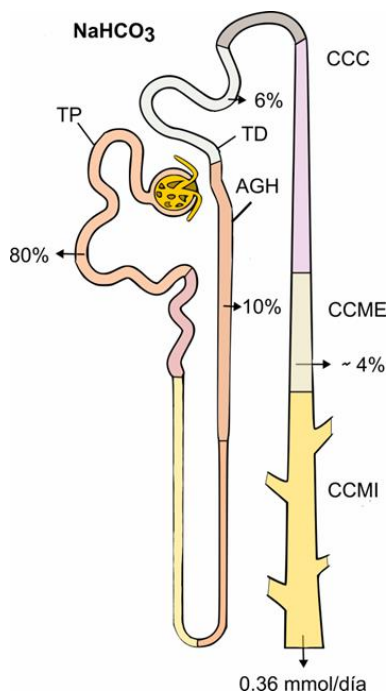


**Figura 3.** Eliminación de la carga ácida volátil (pulmones) y no volátil (riñones) derivada del metabolismo, la dieta y las pérdidas intestinales de álcali en un adulto de 70 Kg. FEC: fluido extracelular; (Modificada de Boron & Boulpaep, 2009)

### Los riñones además de recuperar el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado, lo producen

Los riñones filtran diariamente 180 L de sangre en los glomérulos y recuperan, entre otros nutrientes y electrolitos, el 80% del HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado en el túbulo proximal, el 10% en el asa gruesa ascendente de Henle y el resto en los túbulos distales de la nefrona

(Figura 4). Esta tarea es de suma importancia porque el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> filtrado es de 4320 mEq/l (24 mEq/l x 180 L filtrados), en contraste con los 50 a 100 mEq/día de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> necesarios para neutralizar la producción de ácidos no volátiles (CO<sub>2</sub>).



**Figura 4.** Reabsorción del bicarbonato ( $\text{NaHCO}_3$ ) en la nefrona. La reabsorción del  $\text{NaHCO}_3$  es máxima en el túbulo proximal (TP) y en menor grado en el asa gruesa ascendente de Henle (AGH), el túbulo distal (TD) y los conductos colectores: cortical (CCC), medular externo (CCME) y medular interno (CCMI). La excreción de  $\text{HCO}_3^-$  en la orina es mínima (Modificada de Boron & Boulpaep, 2009)

La recuperación del  $\text{HCO}_3^-$  por el riñón no es suficiente para contrarrestar la carga ácida que se produce diariamente en el cuerpo. Este problema se resuelve gracias a que el riñón sintetiza  $\text{HCO}_3^-$  a partir de la glutamina. En el túbulo proximal se reabsorbe la glutamina circulante, proveniente del catabolismo de los aminoácidos que ocurre en el hígado. El catabolismo de la glutamina en las mitocondrias del túbulo proximal es un proceso crucial para la homeostasis A-B y la excreción de  $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ . En las mitocondrias la glutamina se metaboliza de forma secuencial en glutamato y alfa-cetoglutarato (alfa-CG); este último participa en la gluconeogénesis, que indirectamente genera iones  $\text{HCO}_3^-$ . El metabolismo de dos glutaminas genera cuatro  $\text{NH}_4^+$  y dos alfa-CG. La gluconeogénesis de estos dos alfa-CG, junto con los cuatro  $\text{H}^+$ , forman una molécula de glucosa y cuatro iones  $\text{HCO}_3^-$ . Como consecuencia, por cada  $\text{NH}_4^+$  secretado a la luz

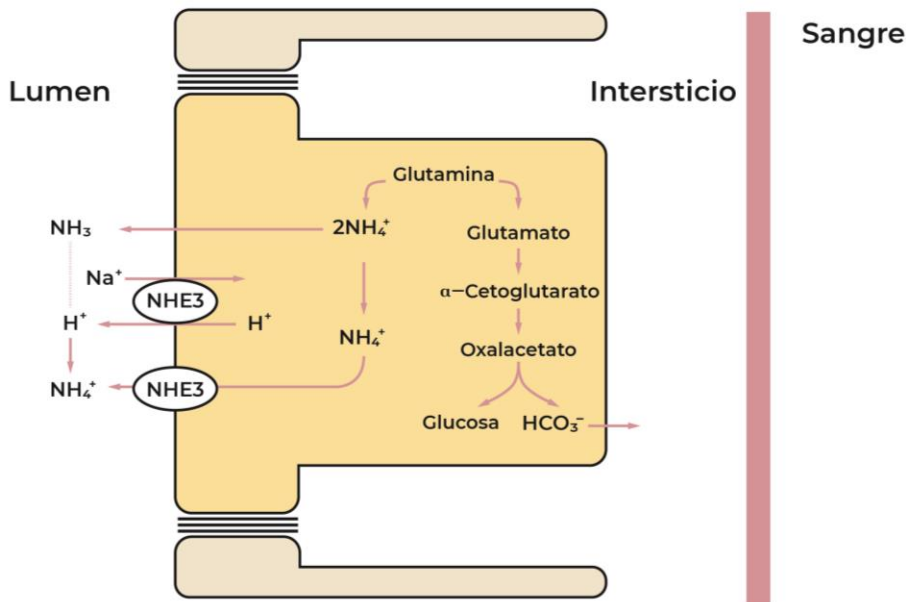
tubular, la célula secreta un  $\text{HCO}_3^-$  nuevo hacia el líquido peritubular (Figura 5) (Weiner et al., 2015).

### La reabsorción del $\text{HCO}_3^-$ está acoplada a la secreción de $\text{H}^+$ para mantener la homeostasis A-B

En el túbulo proximal la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  depende de la combinación del  $\text{HCO}_3^-$  filtrado con los iones  $\text{H}^+$  en el lumen para formar  $\text{H}_2\text{CO}_3$  (ácido carbónico) y su conversión a  $\text{CO}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$  por la anhidrasa carbónica IV (ACIV) luminal. El  $\text{CO}_2$  difunde hacia las células del túbulo proximal y en el citosol se hidrata nuevamente por la anhidrasa carbónica II (ACII) para formar  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{H}^+$ . El  $\text{HCO}_3^-$  se reabsorbe entonces junto con el  $\text{Na}^+$  hacia los capilares sanguíneos por el cotransportador electrogénico  $\text{Na}^+/3 \text{HCO}_3^-$  (NBCe1), mientras que el  $\text{H}^+$  se secreta a la luz tubular por el intercambiador NHE3 y la V-ATPasa. La actividad de los transportadores NHE3 y NBCe1 contribuye de forma indirecta a la reabsorción proximal de  $\text{NaHCO}_3$  gracias al gradiente de concentración generado por la actividad de la ATPasa de  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  basolateral (Figura 6). De esta manera, el  $\text{HCO}_3^-$  se reabsorbe como  $\text{NaHCO}_3$ , lo cual se acelera por un pH extracelular ácido, el aumento del flujo tubular, la disminución de angiotensina II (ANG II) o por hipokalemia (Boron, 2006).

Una disminución del volumen circulante efectivo estimula la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. En consecuencia, la ANG II estimula la secreción de  $\text{H}^+$  por el intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en el túbulo proximal. También, la ANG II estimula la secreción de ácido desde las células intercaladas alfa en la nefrona distal.

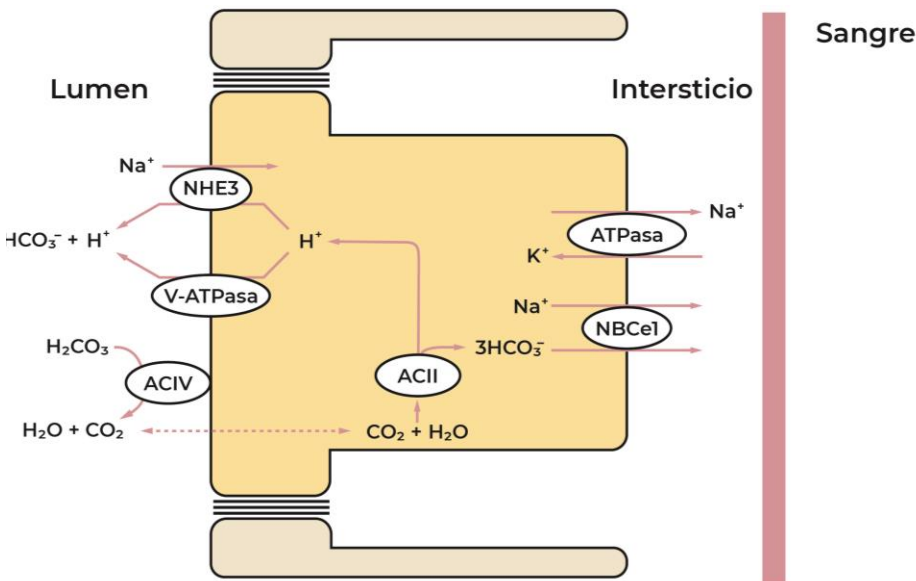
Los mecanismos a través de los cuales se reabsorbe el  $\text{HCO}_3^-$  en el asa ascendente gruesa de Henle y en el túbulo contorneado distal, son los mismos que en el túbulo proximal. Sin embargo, algunas de las isoformas de los transportadores son diferentes. Por ejemplo, la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  en el asa ascendente gruesa de Henle se lleva a cabo por el cotransportador electroneutro  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  (NBCn1), el intercambiador de aniones  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  tipo 2 (AE2) y el cotransportador de  $\text{K}^+/\text{HCO}_3^-$ . Los intercambiadores NHE2 y NHE3 secretan  $\text{H}^+$  en la orina en el asa ascendente gruesa de Henle y en el túbulo contorneado distal (Godinich & Jennings, 1995; Wang et al., 2001).



**Figura 5.** Síntesis y reabsorción de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) a partir de la degradación de la glutamina en las células del túbulo proximal (Modificada de Koeppen & Stanton, 2019).

Una disminución del volumen circulante efectivo estimula la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona. En consecuencia, la ANG II estimula la secreción de  $\text{H}^+$  por el

intercambiador de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  en el túbulo proximal. También, la ANG II estimula la secreción de ácido desde las células intercaladas alfa en la nefrona distal.



**Figura 6.** Reabsorción del bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) en las células del túbulo proximal (Modificada de Koeppen & Stanton, 2019).

Los mecanismos a través de los cuales se reabsorbe el  $\text{HCO}_3^-$  en el asa ascendente gruesa de Henle y en el túbulo contorneado distal, son los mismos que en el túbulo proximal. Sin embargo, algunas de las isoformas de los transportadores son diferentes. Por ejemplo, la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  en el asa ascendente gruesa de Henle se lleva a cabo por el

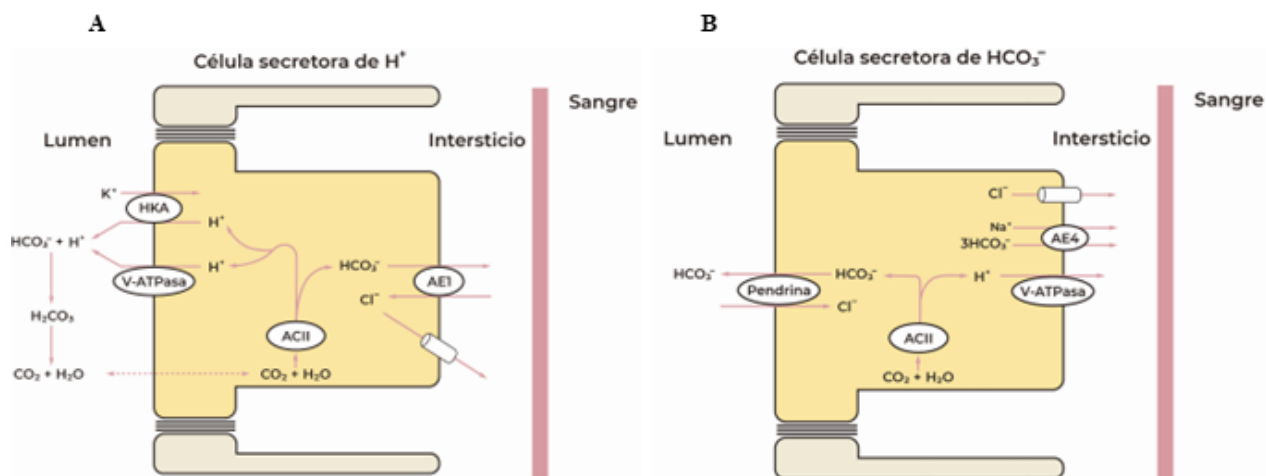
cotransportador electroneutro  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  ( $\text{NBCn1}$ ), el intercambiador de aniones  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  tipo 2 ( $\text{AE2}$ ) y el cotransportador de  $\text{K}^+/\text{HCO}_3^-$ . Los intercambiadores  $\text{NHE2}$  y  $\text{NHE3}$  secretan  $\text{H}^+$  en la orina en el asa ascendente gruesa de Henle y en el túbulo contorneado distal (Godinich & Jennings, 1995; Wang et al., 2001).

### Células secretoras de $H^+$ o de $HCO_3^-$ en la nefrona distal: células intercaladas alfa y células intercaladas beta

Las células intercaladas llevan a cabo el transporte de  $H^+$  y  $HCO_3^-$  en los túbulos distales y los conductos colectores. En las células intercaladas alfa o secretoras de ácido, el  $H^+$  y el  $HCO_3^-$  se producen en el citosol por la hidratación del  $CO_2$  catalizada por la ACII. El  $H^+$  se secreta al lumen por la V-ATPasa y por la  $H^+/K^+$  ATPasa, mientras que el  $HCO_3^-$  se reabsorbe por la membrana basolateral hacia la circulación capilar por el intercambiador  $Cl^-/HCO_3^-$ , AE1 (Figura 7A). Las células intercaladas beta o

secretoras de  $HCO_3^-$ , son menos abundantes y tienen una V-ATPasa en la membrana basolateral y un intercambiador  $Cl^-/HCO_3^-$  (pendrina) en la membrana apical, diferente al de las células intercaladas alfa (Figura 7B).

En condiciones normales el  $HCO_3^-$  se reabsorbe casi por completo; sin embargo, cuando la carga ácida baja o cuando el  $HCO_3^-$  en el plasma está por arriba de su umbral (25 mmol/L en un adulto, a nivel del mar), este se excreta en la orina, por ejemplo, en un estado de alcalosis metabólica (Carraro-Lacroix & Malnic, 2010)



**Figura 7.** Las células intercaladas tipo alfa secretan  $H^+$ (A); las células intercaladas tipo beta secretan  $HCO_3^-$  (B). Las células intercaladas se localizan en los túbulos distales y conductos colectores de la nefrona (Modificada de Koeppen & Stanton, 2019).

### El amonio/amoniaco ( $NH_4^+/NH_3$ ) es el amortiguador urinario

Los ácidos no volátiles que se generan en el cuerpo diariamente se eliminan en la orina en forma de  $NH_4^+$  (40 mmoles) y de ácidos titulables (30 mmoles).

El transporte de  $NH_4^+$  varía a lo largo de la nefrona. El túbulo proximal es el sitio principal de producción (amoniogénesis) y excreción de  $NH_4^+$  renal. El  $NH_4^+$  se disocia en  $NH_3$  y  $H^+$ . El  $NH_3$  difunde, mientras que el  $H^+$  se secreta hacia el lumen a través del intercambiador NHE3 (Knepper et al., 1989). El  $NH_4^+$  se reabsorbe en el asa ascendente gruesa de Henle a través del cotransportador  $Na^+/K^+/2Cl^-$  (NKCC2), para aumentar la concentración del  $NH_4^+$  en el intersticio medular (Figura 8), lo que favorece su absorción por el transportador KCC4 de la membrana basolateral de las células intercaladas alfa en los conductos colectores corticales y medulares (Harris et al., 2023). Nuestro grupo de investigación identificó y demostró por ensayos funcionales (microperfusión de túbulos),

que los canales catiónicos activados por hiperpolarización y nucleótidos cíclicos (HCN) son una entidad molecular que captura  $NH_4^+$ , además de  $K^+$ , en las células intercaladas alfa (Carrisoza-Gaytán et al., 2011). De forma interesante, los canales HCN se distribuyen tanto en la membrana basolateral como en la apical de las células epiteliales a lo largo de la nefrona (López-González et al., 2016, 2020) y, además, en la membrana interna de las mitocondrias (León-Aparicio et al., 2019; Padilla-Flores et al., 2020).

El  $NH_3$  difunde hacia el lumen a través del canal RhCG, el cual se une con los  $H^+$  secretados apicalmente por las bombas V-ATPasa y  $H^+/K^+$  ATPasa de las células intercaladas alfa (Harris et al., 2023), contribuyendo así, a la excreción urinaria de  $NH_4^+$  (Figura 8).

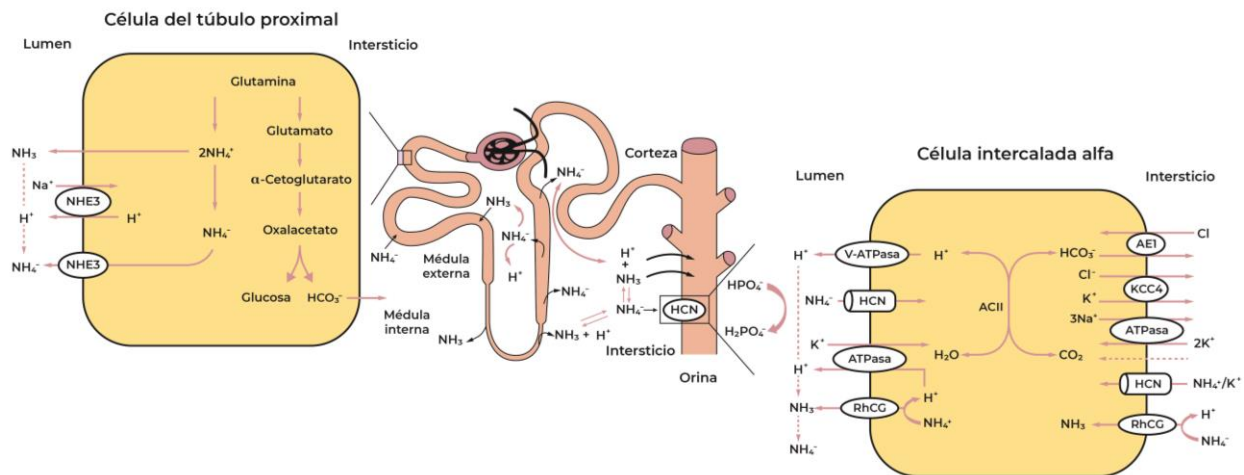
Debido a que los riñones no pueden excretar una orina con un pH menor a 4,0, los fosfatos y el  $NH_4^+$  funcionan como amortiguadores urinarios, sin embargo, es el  $NH_4^+/NH_3$  el amortiguador principal, constituyendo el 70% de la carga ácida excretada. Por

consecuente, en la ingesta de una comida rica en proteína de origen animal, los riñones producen una orina más ácida ( $\text{pH} < 5.5$ ) porque aumenta de forma notable la excreción de  $\text{NH}_4^+$  (Weiner & Verlander, 2010).

### Alteraciones de la homeostasis A-B: acidosis metabólica (AM) crónica

La AM se caracteriza por la disminución del pH sanguíneo y de la concentración plasmática de  $\text{HCO}_3^-$ . La AM puede ser el resultado de una

acumulación de ácidos (acidosis láctica, cetoacidosis, insuficiencia renal, algunos fármacos), o debido a la pérdida de  $\text{HCO}_3^-$  por el tracto gastrointestinal como es el caso de una diarrea, por un defecto en su reabsorción renal (Acidosis Tubular Renal Proximal) o como consecuencia de un defecto en la excreción urinaria de la carga ácida renal (Acidosis Tubular Renal Distal) (Escobar et al., 2013). En individuos con una respuesta respiratoria fisiológicamente normal, la AM causa hiperventilación compensatoria que amortigua la caída del pH sanguíneo.



**Figura 8.** Formación, reciclaje y excreción de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) en la orina

La AM afecta el metabolismo del fósforo y del calcio, lo que propicia la liberación de calcio del hueso, la reducción de su reabsorción renal y, en consecuencia, la pérdida de calcio en la orina (hipercalciuria). La acidosis también puede inducir hipomagnesemia e hipofosfatemia de origen renal, aumento de la 1-25 ( $\text{OH}$ )<sub>2</sub> vitamina D y de la hormona paratiroidea (PTH) (Disthabanchong et al., 2002). La hormona PTH permite la salida del carbonato almacenado en el hueso para contrarrestar la acumulación de ácido en el plasma sanguíneo (Bushinsky & Krieger, 2022). En consecuencia, en la AM se favorece la reducción del contenido mineral óseo, aumenta la actividad osteoclástica y disminuye la actividad osteoblástica, lo que da lugar a cuadros clínicos de osteoporosis.

### Alteraciones de la homeostasis A-B: Acidosis Tubular Renal (ATR)

La ATR es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por la presencia de AM hiperclorémica. Hay cuatro tipos de ATR, pero las que se han

documentado más y las que discutiremos en este trabajo son la ATR proximal (tipo 2) y la ATR distal (tipo 1). Cuando el  $\text{HCO}_3^-$  filtrado no se reabsorbe en el túbulo proximal de la nefrona y, en consecuencia, se pierde en la orina, se produce ATR proximal. Por otra parte, cuando hay un defecto en la excreción tubular renal de  $\text{H}^+$  en forma de  $\text{NH}_4^+$ , se produce ATR distal. La ATR, aunque es hereditaria, puede adquirirse como consecuencia de otros padecimientos, en cuyo caso se trata de una ATR secundaria.

En los dos tipos de ATR se presenta AM hiperclorémica con brecha aniónica sanguínea (BAS) normal, la cual se determina con la ecuación:  $[\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) \leq 12$ . Cuando la brecha aniónica es mayor a 12, la AM es normoclorémica y puede ser secundaria a la presencia de un anión endógeno no medido (ácido láctico, ácidos orgánicos, cuerpos cetónicos, etc.) o a un anión exógeno (intoxicaciones con ácido acetilsalicílico, metanol o etilenglicol). En cambio, cuando la BAS es normal, la AM es secundaria a la pérdida de  $\text{HCO}_3^-$  por vía intestinal (diarrea, fístulas) o renal (ATR proximal) o debido a

la imposibilidad de excretar  $\text{NH}_4^+$  (ATR distal) (Escobar et al., 2013).

### **ATR proximal o tipo II**

#### ***Fisiopatología***

En la ATR proximal se pierde la capacidad de reabsorción del  $\text{HCO}_3^-$  en el túbulo proximal y la fuga masiva de este anión no se logra compensar por la nefrona distal. En este tipo de ATR el mecanismo de acidificación distal no se ve afectado y el riñón es capaz de producir una orina ácida. Desde el punto de vista fisiopatológico el defecto de reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  puede ocurrir por una anomalía de las proteínas del túbulo proximal: NHE3,  $\text{H}^+$ -ATPasa, ACII, ACIV y NBCe1. Sin embargo, en la mayoría de los casos de ATR proximal resulta de un defecto en la función general del túbulo proximal conocido como el síndrome de Fanconi. El raquitismo descrito en pacientes con diagnóstico de ATR proximal se debe a la pérdida de fosfatos. Además de la hipokalemia y la acidosis hiperclorémica, los pacientes pierden sodio, fosfato, glucosa, proteínas de bajo peso molecular, aminoácidos, etc.

En colaboración con el grupo de Seth Alper reportamos la primera familia mexicana con ATR proximal en el 2016. El análisis del exoma arrojó dos variantes heterocigotas del intercambiador SLC26A1C41W y SLC26A1A56T en una niña con síndrome de Fanconi. Los estudios funcionales en ovocitos de la rana *Xenopus laevis* mostraron que ambas isoformas mutadas podían captar oxalato y sulfato como la isoforma silvestre, lo cual dejó incierto el origen genético de la enfermedad de esta paciente (Wu et al., 2016).

### **ATR distal o Tipo I**

La ATR distal es la forma más común de ATR. Aun así, su prevalencia es muy baja en cualquier población (1:1 millón), incluso en los países con matrimonios consanguíneos (1:100,000) (Escobar et al., 2013). El conocimiento de las bases genéticas de esta patología ha contribuido a la comprensión de los mecanismos moleculares que mantienen el balance A-B por el riñón.

#### ***Fisiopatología***

Un defecto en la función de las células intercaladas alfa da lugar a una acidosis hiperclorémica con problemas en la acidificación urinaria observable por un pH urinario  $> 6.0$  y una excreción neta insuficiente de ácido. Es necesario efectuar una prueba de acidificación para confirmar un defecto en la excreción de  $\text{H}^+$ . Existen varias pruebas en la clínica, la original consiste en ingerir soluciones de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , lo cual conlleva riesgos en los pacientes pediátricos. Una prueba accesible y sin

riesgos, consiste en calcular el gradiente de la  $\text{pCO}_2$  entre la orina y la sangre, después de la toma oral de  $\text{HCO}_3^-$  (Guerra Hernández et al., 2023). En condiciones normales, la orina alcalina ( $\text{pH} > 7.6$ ) estimula la secreción de  $\text{H}^+$  y este gradiente es superior a 20 mmHg. La AM hiperclorémica de la ATR distal se asocia con hipokalemia, hipercloruria e hipocitraturia. La hipokalemia se explica por la estimulación de la secreción distal de  $\text{K}^+$  y por la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona secundaria a la pérdida de  $\text{Na}^+$ . La acidosis crónica estimula la reabsorción proximal del citrato (una molécula de citrato produce tres moléculas de  $\text{HCO}_3^-$ ) y la resorción del hueso. En conjunto, la hipocitraturia, la orina alcalina y la hipercloruria provocan nefrocalcinosis.

En la ATR distal hereditaria (recesiva) los padres no padecen la enfermedad, sólo son portadores. Los síntomas del recién nacido se presentan desde los primeros meses de vida y se manifiestan por el retraso del crecimiento, vómitos y deshidratación. En el cuadro clínico general de la ATR distal destaca la hipokalemia, la AM, y la nefrocalcinosis que aparece en forma temprana.

Las proteínas defectuosas involucradas con mayor frecuencia en las formas recesivas de ATR distal son dos de las subunidades de la V-ATPasa del riñón y del oído interno: la subunidad a4 presente en el dominio Vo, la subunidad B1 del dominio V1 (genes ATP6V0A4 y ATP6B1V1, respectivamente) (Vargas-Poussou et al., 2006); y el intercambiador de  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  AE1 codificada por el gen SLC4A1.

En la ATR distal se produce sordera nerviosa (temprana o tardía) debido a que la V-ATPasa también está presente en el oído interno donde participa en la homeostasis del pH de la endolinfa (Vargas-Poussou et al., 2006). Hace poco se reportó que una mutación en el gen ATP6V1C2 produjo ATR distal recesiva (Jobst-Schwan et al., 2020). Este gen codifica la subunidad C de la V-ATPasa.

Las mutaciones en el gen SLC4A1 que codifica el intercambiador de  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  AE1 también producen ATR distal autosómica recesiva además de ovalocitosis o esferocitosis (Park et al., 2018). Las mutaciones en AE1 solo se han encontrado en la población de origen asiático y son un ejemplo de la selección natural debido a que éstas son resistentes a la malaria. Los pacientes con mutaciones en el gen SLC4A1 presentan los signos hasta la edad de 2 años (Alonso-Varela et al., 2018).

Hay variantes patogénicas en homocigosis en el gen WDR72 que causan ATR distal hereditaria. Se cree que este gen podría estar implicado en el tráfico intracelular, provocando la retención intracelular o el direccionamiento erróneo de las proteínas reguladoras del equilibrio A-B, como son el

intercambiador AE1 o la V-ATPasa (Rungroj et al., 2018). Se han reportado sólo tres pacientes con ATR distal causada por mutaciones en FOXI1, un factor de transcripción que regula la expresión de los intercambiadores de  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  (Enerbäck et al., 2018).

#### ***ATR distal autosómica dominante***

La ATR distal de transmisión dominante se diagnostica en la mayoría de los casos entre la etapa adolescente o adulta seguida de cólicos nefríticos o la presencia de nefrocalcinosis u osteoporosis o bien se manifiesta por una hipokalemia sintomática (debilidad muscular). La hipokalemia y la acidosis hiperclorémica son menos graves que las que se manifiestan en las formas recesivas de ATR distal. Las formas de transmisión autosómica dominante se deben a mutaciones en el estado heterocigoto del gen SLC4A1 que codifica al intercambiador AE1. En el 2023 publicamos el primer caso de una familia mexicana con ATR distal autosómica dominante (Guerra Hernández et al., 2023).

#### ***ATR distal incompleta o secundaria***

En algunos casos no hay AM, pero se comprueba que los pacientes no pueden acidificar la orina con una prueba de acidificación urinaria; estos casos se refieren como ATR distal incompleta. Estos pacientes pueden presentar nefrocalcinosis, nefrolitiasis, la enfermedad de Sjögren, densidad ósea disminuida, anemia falciforme u otras nefropatías intersticiales y enfermedades autoinmunes (Alonso-Varela et al., 2020). Reportamos dos casos de ATR secundaria a un

hipotiroidismo. El efecto deletéreo sobre el riñón puede ser por la falta de la hormona tiroidea y/o por los autoanticuerpos en los casos de hipotiroidismo autoinmune (Guerra-Hernández et al., 2018). La ATR incompleta puede originarse como consecuencia del tratamiento farmacológico con litio, anfotericina B, amilorida, topiramato e inhibidores de calcineurina (Wagner et al., 2023).

#### **Conclusiones**

La homeostasis A-B es necesaria para el funcionamiento normal de los organismos vivos. El metabolismo produce ácidos volátiles ( $\text{CO}_2$ ) y no volátiles. El riñón es el único órgano que puede eliminar la carga ácida no volátil en forma de ácidos titulables ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) y de  $\text{NH}_4^+$  a través de la orina. La homeostasis A-B se desregula en varias condiciones como son la cetoacidosis diabética, la acidosis láctica, la insuficiencia renal y, en general, en las enfermedades que afectan al sistema respiratorio o al metabolismo.

El estudio molecular de los mecanismos subyacentes en la regulación A-B en modelos animales y celulares, así como la identificación de los genes implicados en la fisiopatología de la Acidosis Tubular Renal (ATR), han permitido avances sustanciales en la comprensión de la regulación renal del pH sistémico.

#### **Agradecimientos**

Este trabajo fue apoyado por el donativo UNAM-DGAPA-PAPIIT IN204123

#### **Referencias**

- Achanti, A., & Szerlip, H. M. (2023). Acid-Base Disorders in the Critically Ill Patient. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 18(1), 102–112. <https://doi.org/10.2215/CJN.04500422>.
- Alonso-Varela, M., Gil-Peña, H., Coto, E., Gómez, J., Rodríguez, J., Rodríguez-Rubio, E., Santos, F., Iceta, A., Piñero, J. A., Ariceta, G., Chocron, S., Cantos, V., Mejía, N., Roca, N., Peña, A., Aparicio, C., López, R. D., Nadal, I., Ferrando, S., ... Fraga, G. M. (2018). Distal renal tubular acidosis. Clinical manifestations in patients with different underlying gene mutations. *Pediatric Nephrology*, 33(9), 1523–1529. <https://doi.org/10.1007/S00467-018-3965-8>.
- Alonso-Varela, M., Gil-Peña, H., & Santos, F. (2020). Incomplete distal renal tubular acidosis in children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 109(11), 2243–2250. <https://doi.org/10.1111/APA.15269>.
- Boron, W. F. (2006). Acid-base transport by the renal proximal tubule. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(9), 2368–2382. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060620>.
- Boron, W. F., & Boulpaep, E. L. (2009). *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 1337.
- Bushinsky, D. A., & Krieger, N. S. (2022). Effects of acid on bone. *Kidney International*, 101(6), 1160–1170. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.02.032>.
- Carraro-Lacroix, L. R., & Malnic, G. (2010). Acid-base transport by the renal distal nephron. *Journal of Nephrology*, 23(Suppl 16), S19–S27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21170879/>.
- Carrisoza-Gaytán, R., Rangel, C., Salvador, C., Saldaña-Meyer, R., Escalona, C., Satlin, L. M., Liu, W., Zamilowitz, B., Trujillo, J., Bobadilla, N. A., & Escobar, L. I. (2011). The hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated HCN2 channel transports ammonium in the distal nephron. *Kidney International*, 80(8), 832–840. <https://doi.org/10.1038/KI.2011.230>.
- Disthabanchong, S., Martin, K. J., McConkey, C. L., & Gonzalez, E. A. (2002). Metabolic acidosis up-regulates PTH/PTHrP receptors in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Kidney International*, 62(4), 1171–1177. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00568.x>.
- Enerbäck, S., Nilsson, D., Edwards, N., Heglind, M., Alkanderi, S., Ashton, E., Deeb, A., Kokash, F. E. B., Bakhsh, A. R. A., Van't Hoff, W., Walsh, S. B., D'Arco, F., Daryadel, A., Bourgeois, S., Wagner, C. A., Kleta, R., Bockenhauer, D., & Sayer, J. A. (2018). Acidosis and deafness in patients with recessive mutations in FOXI1. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(3), 1041–1048. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017080840>.
- Escobar, L., Mejía, N., Gil, H., & Santos, F. (2013). La acidosis tubular renal distal: una enfermedad hereditaria en la

- que no se pueden eliminar los hidrogeniones. *Nefrología (Madrid)*, 33(3), 289–296. <https://doi.org/10.3265/NEFROLOGIA.PRE2012.OCT.11592>.
12. Frassetto, L. A., Sebastian, A., & DuBose, T. D. (2020). How metabolic acidosis and kidney disease may accelerate the aging process. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(Suppl 1), 27–32. <https://doi.org/10.1038/S41430-020-0693-5>.
  13. Godinich, M. J., & Jennings, M. L. (1995). Renal chloride-bicarbonate exchangers. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 4(5), 398–401. <https://doi.org/10.1097/00041552-199509000-00004>.
  14. Guerra Hernández, N. E., Gómez Tenorio, C., Méndez Silva, L. P., Moraleda Mesa, T., Escobar, L. I., Salvador, C., Vargas Poussou, R., & García Nieto, V. M. (2023). Autosomal dominant distal renal tubular acidosis in two pediatric patients with mutations in the SLC4A1 gene. Can the maximum urinary pCO<sub>2</sub> test be normal? *Nefrología*, 43(4), 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.08.006>.
  15. Guerra-Hernández, N. E., Ordaz-López, K. V., Vargas-Poussou, R., Escobar-Pérez, L., & García-Nieto, V. M. (2018). Acidosis tubular renal distal en dos niñas diagnosticadas de hipotiroidismo adquirido. *Nefrología*, 38(6), 655–659. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.12.005>.
  16. Harris, A. N., Shankar, M., Melanmed, M., & Battle, D. (2023). An Update on Kidney Ammonium Transport Along the Nephron. *Advances in Kidney Disease and Health*, 30(2), 189–196. <https://doi.org/10.1053/j.akdh.2022.12.005>.
  17. Jobst-Schwan, T., Klämbt, V., Tarsio, M., Heneghan, J. F., Majmundar, A. J., Shril, S., Buerger, F., Otlewski, L., Shmukler, B. E., Topaloglu, R., Hashmi, S., Hafeez, F., Emma, F., Greco, M., Laube, G. F., Fathy, H. M., Pohl, M., Gellermann, J., Milosevic, D., ... Hildebrandt, F. (2020). Whole exome sequencing identified ATP6VIC2 as a novel candidate gene for recessive distal renal tubular acidosis. *Kidney International*, 97(3), 567–579. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.026>.
  18. Knepper, M. A., Packer, R., & Good, D. W. (1989). Ammonium transport in the kidney. *Physiological Reviews*, 69(1), 179–249. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.1989.69.1.179>.
  19. Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2019). *Renal physiology*. 272.
  20. Lee Hamm, L., Nakhoul, N., & Hering-Smith, K. S. (2015). Acid-base homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12), 2232–2242. <https://doi.org/10.2215/CJN.07400715>.
  21. León-Aparicio, D., Salvador, C., Aparicio-Trejo, O. E., Briones-Herrera, A., Pedraza-Chaverri, J., Vaca, L., Sampieri, A., Padilla-Flores, T., López-González, Z., León-Contreras, J. C., Hernández-Pando, R., & Escobar, L. I. (2019). Novel potassium channels in kidney mitochondria: The hyperpolarization-activated and cyclic nucleotide-gated HCN channels. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(20). <https://doi.org/10.3390/IJMS20204995>.
  22. López-González, Z., Ayala-Aguilera, C., Martínez-Morales, F., Galicia-Cruz, O., Salvador-Hernández, C., Pedraza-Chaverri, J., Medeiros, M., Hernández, A. M., & Escobar, L. I. (2016). Immunolocalization of hyperpolarization-activated cationic HCN1 and HCN3 channels in the rat nephron: regulation of HCN3 by potassium diets. *Histochemistry and Cell Biology*, 145(1), 25–40. <https://doi.org/10.1007/S00418-015-1375-6>.
  23. López-González, Z., Padilla-Flores, T., León-Aparicio, D., Gutiérrez-Vásquez, E., Salvador, C., León-Contreras, J. C., Hernández-Pando, R., & Escobar, L. I. (2020). Metabolic acidosis and hyperkalemia differentially regulate cation HCN3 channel in the rat nephron. *Journal of Molecular Histology*, 51(6), 701–716. <https://doi.org/10.1007/S10735-020-09916-2>.
  24. Padilla-Flores, T., López-González, Z., Vaca, L., Aparicio-Trejo, O. E., Briones-Herrera, A., Riveros-Rosas, H., Pedraza-Chaverri, J., León-Aparicio, D., Salvador, C., Sampieri, A., & Escobar, L. I. (2020). “Funny” channels in cardiac mitochondria modulate membrane potential and oxygen consumption. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 524(4), 1030–1036. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.033>.
  25. Park, E., Cho, M. H., Hyun, H. S., Shin, J. I., Lee, J. H., Park, Y. S., Choi, H. J., Kang, H. G., & Cheong, H. I. (2018). Genotype-phenotype analysis in pediatric patients with distal renal tubular acidosis. *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(2), 513–521. <https://doi.org/10.1159/000488698>.
  26. Rungroj, N., Nettuwakul, C., Sawasdee, N., Sangnual, S., Deejai, N., Misgar, R. A., Pasena, A., Khositith, S., Kirdpon, S., Sritippayawan, S., Vasuvattakul, S., & Yenchtisomanus, P. T. (2018). Distal renal tubular acidosis caused by tryptophan-aspartate repeat domain 72 (WDR72) mutations. *Clinical Genetics*, 94(5), 409–418. <https://doi.org/10.1111/CGE.13418>.
  27. Scialla, J. J., & Anderson, C. A. M. (2013). Dietary Acid Load: A Novel Nutritional Target in Chronic Kidney Disease? *Advances in Chronic Kidney Disease*, 20(2), 141–149. <https://doi.org/10.1053/J.ACKD.2012.11.001>.
  28. Vargas-Poussou, R., Mouillier, P., Le Pettier, N., Strompf, L., Loirat, C., Baudouin, V., Macher, M. A., Déchaux, M., Ulinski, T., Nobili, F., Eckart, P., Novo, R., Cailliez, M., Salomon, R., Nivet, H., Cochat, P., Tack, I., Fargeot, A., Bouissou, F., ... Blanchard, A. (2006). Genetic investigation of autosomal recessive distal renal tubular acidosis: Evidence for early sensorineural hearing loss associated with mutations in the ATP6V0A4 gene. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(5), 1437–1443. <https://doi.org/10.1681/ASN.2005121305>.
  29. Wagner, C. A., Unwin, R., Lopez-Garcia, S. C., Kleta, R., Bockenhauer, D., & Walsh, S. (2023). The pathophysiology of distal renal tubular acidosis. *Nature Reviews Nephrology*, 19(6), 384–400. <https://doi.org/10.1038/S41581-023-00699-9>.
  30. Wang, T., Hropot, M., Aronson, P. S., & Giebisch, G. (2001). Role of NHE isoforms in mediating bicarbonate reabsorption along the nephron. *American Journal of Physiology - Renal Physiology*, 281(6), 1117–1122. <https://doi.org/10.1152/AJPRENAL.2001.281.6.F1117>.
  31. Weiner, I. D., Mitch, W. E., & Sands, J. M. (2015). Urea and ammonia metabolism and the control of renal nitrogen excretion. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(8), 1444–1458. <https://doi.org/10.2215/CJN.10311013>.
  32. Weiner, I. D., & Verlander, J. W. (2010). Molecular physiology of the Rh ammonia transport proteins. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 19(5), 471–477. <https://doi.org/10.1097/MNH.0B013E32833BFA4E>.
  33. Wu, M., Heneghan, J. F., Vondorpe, D. H., Escobar, L. I., Wu, B. L., & Alper, S. L. (2016). Extracellular Cl<sup>-</sup> regulates human SO4<sup>2-</sup>/anion exchanger SLC26A1 by altering pH sensitivity of anion transport. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology*, 468(8), 1311–1332. <https://doi.org/10.1007/S00424-016-1823-8>.



**DRA. LAURA ESCOBAR PÉREZ**  
**ORCID: 0000-0002-5142-8993**

Licenciada en Química, MC en Ciencias Químicas en la Facultad de Química; Doctora en Investigación Biomédica Básica (IFICE). Realizó una estancia posdoctoral (1991-1993) en el Departamento de Neurobiología con el Dr. Roderick MacKinnon (premio Nobel 2003), en Harvard Medical School en Boston, Massachusetts. Trabajó como Profesora invitada del Departamento de Anatomía, Patología y Biología Celular del Thomas Jefferson College, en la ciudad de Filadelfia con el Dr. Manuel Covarrubias (1994).

Fue becaria de la Fundación Carolina y de la DGAPA en 2012, para realizar una estancia en la Universidad de Oviedo con el Dr. Fernando Santos. Desde entonces colabora con nefrólogos pediatras del Centro Médico Nacional IMSS la Raza y del Hospital Infantil de México Federico Gómez; el Hospital Público de París y el Hospital Universitario de Santa Cruz Tenerife, España.

Desde 1995 trabaja en el Departamento de Fisiología de la Facultad de Medicina de la UNAM y es Profesor Titular C. Su línea de investigación ha sido el estudio de canales de potasio en diferentes modelos celulares.

Ha realizado estancias sabáticas: en el Departamento de Farmacología de la Universidad de Cambridge de Reino Unido con Ruth Murrell Lagnado (2005) y en el MRC Protein Phosphorylation and Ubiquitylation Unit de la Universidad de Dundee en Escocia con el Dr. Dario Alessi (2014).

La Dra. Escobar ha contribuido al área de la Nefrología con la identificación de un canal secretor de potasio (2010), así como de canales de cationes que participan en la regulación del balance ácido-base en el riñón (2011) y en la actividad mitocondrial de varios órganos (2019-2020).

Es socia fundadora de la Fundación para la Acidosis Tubular Renal Infantil Mexicana (FUNATIM; 2010). Es administradora de la página [www.acidosistubular.unam.mx](http://www.acidosistubular.unam.mx). Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores desde 1984