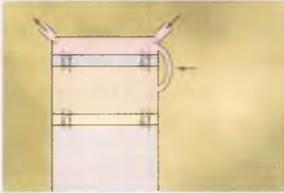


Los líquidos corporales y los riñones

25. Los compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; edema
26. Formación de la orina por los riñones: I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control
27. Formación de la orina por los riñones: II. Reabsorción y secreción tubular
28. Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio
29. Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular
30. Regulación acidobásica
31. Nefropatías y diuréticos

Los compartimientos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; edema



El mantenimiento de un volumen relativamente constante y de una composición estable de los líquidos corporales es esencial para la homeostasis, como ya se expuso en el capítulo 1. Algunos de los pro-

blemas más comunes e importantes que aparecen en la medicina clínica se deben a anomalías en los sistemas de control que mantienen la constancia de los líquidos corporales. En este capítulo y en los siguientes que tratan sobre los riñones comentamos la regulación global del volumen del líquido corporal, los constituyentes del líquido extracelular, el equilibrio acidobásico y el control del intercambio de líquido entre los compartimientos extracelular e intracelular.

La ingestión y la pérdida de líquido están equilibradas durante las situaciones estables

Resulta llamativa la relativa constancia de los líquidos corporales ya que hay un intercambio continuo de líquido y solutos con el ambiente externo, así como dentro de los diferentes compartimientos del cuerpo. Por ejemplo, hay una ingestión muy variable de líquido que debe equipararse cuidadosamente con una salida igual de agua para evitar que aumenten o disminuyan los volúmenes corporales de líquido.

Ingestión diaria de agua

El agua ingresa en el cuerpo a través de dos fuentes principales: 1) se ingiere en forma de líquidos o agua del alimento, que juntos suponen alrededor de 2.100 ml/día de líquidos corporales, y 2) se sintetiza en el cuerpo como resultado de la oxidación de los hidratos de carbono, en una cantidad de unos 200 ml/día. Esto proporciona un ingreso total de agua de unos 2.300 ml/día (tabla 25-1). Pero la ingestión de agua es muy variable entre las diferentes personas e incluso dentro de la misma persona en diferentes días en función del clima, los hábitos e incluso el grado de actividad física.

Pérdida diaria de agua corporal

Pérdida insensible de agua. Parte de las pérdidas de agua no puede regularse de manera precisa. Por ejemplo, hay

una pérdida continua de agua por evaporación de las vías respiratorias y difusión a través de la piel, lo que juntas son responsables de alrededor de 700 ml/día de pérdida de agua en condiciones normales. A esto se le denomina *pérdida insensible de agua* porque no somos conscientes de ella, aunque se produzca continuamente en todos los seres humanos vivos.

La pérdida insensible de agua a través de la piel es independiente de la sudoración y está presente incluso en personas que nacen sin glándulas sudoríparas; la pérdida media de agua por difusión a través de la piel es de unos 300-400 ml/día. Esta pérdida la minimiza la capa cornificada llena de colesterol de la piel, que constituye una barrera contra la pérdida excesiva por difusión. Cuando la capa cornificada se pierde, como ocurre en las quemaduras extensas, la intensidad de la evaporación puede aumentar hasta 10 veces, hasta unos 3-5 l/día. Por esta razón, las víctimas de quemaduras deben recibir grandes cantidades de líquido, habitualmente por vía intravenosa, para equilibrar su pérdida.

La pérdida insensible de agua a través de la vía respiratoria es de unos 300-400 ml/día. A medida que el aire entra en la vía respiratoria, se satura de humedad hasta una presión de agua de unos 47 mmHg hasta que se espira. Como la presión de vapor del aire inspirado suele ser menor de 47 mmHg, el agua se pierde continuamente a través de los pulmones con la respiración. En el clima frío, la presión de vapor atmosférica se reduce a casi 0, lo que provoca una pérdida pulmonar de agua incluso mayor a medida que la temperatura se reduce. Esto explica la sensación de sequedad en las vías respiratorias en el clima frío.

Pérdida de líquido en el sudor. La cantidad de agua perdida por el sudor es muy variable dependiendo de la actividad física y de la temperatura ambiental. El volumen de sudor es normalmente de unos 100 ml/día, pero en un clima muy cálido o durante el ejercicio intenso, la pérdida de agua en el sudor aumenta en ocasiones a 1-2 l/h. Esto vaciaría rápidamente los líquidos corporales si la ingestión no aumentara mediante la activación del mecanismo de la sed expuesto en el capítulo 29.

Pérdida de agua en las heces. Sólo se pierde normalmente una pequeña cantidad de agua (100 ml/día) en las heces. Esto puede aumentar a varios litros al día en personas con diarrea intensa. Por esta razón la diarrea intensa puede poner en peligro la vida si no se corrige en unos días.

Tabla 25-1 Ingresos y pérdidas de agua diarios (ml/día)

	Normal	Ejercicio intenso y prolongado
Ingresos		
Líquidos ingeridos	2.100	?
Del metabolismo	200	200
Total de ingresos	2.300	?
Pérdidas		
Insensibles: piel	350	350
Insensibles: pulmones	350	650
Sudor	100	5.000
Heces	100	100
Orina	1.400	500
Total de pérdidas	2.300	6.600

Pérdida de agua por los riñones. El resto del agua perdida se excreta en la orina por los riñones. Hay múltiples mecanismos que controlan la intensidad de la producción de orina. De hecho, el medio más importante por el que el cuerpo mantiene un equilibrio entre los ingresos y las pérdidas, así como el equilibrio entre el ingreso y la salida de la mayoría de los electrolitos en el cuerpo, es controlando la intensidad con la que los riñones excretan estas sustancias. Por ejemplo, el volumen de orina puede ser tan sólo de 0,5l/día en una persona deshidratada o tan alta como de 20l/día en una persona que ha bebido cantidades enormes de agua.

Esta variabilidad en la ingestión también es cierta para la mayoría de los electrolitos del cuerpo, como el sodio, el cloro y el potasio. En algunas personas, la ingestión de sodio puede ser tan sólo de 20 mEq/día, mientras que en otros puede ser tan alta como de 300-500 mEq/día. Los riñones se enfrentan a la tarea de ajustar la intensidad de la excreción de agua y electrolitos para que se equipare de manera precisa con la ingestión de estas sustancias, así como de compensar las pérdidas excesivas de líquidos y electrolitos que se producen en ciertos estados morbosos. En los capítulos 26 a 30 exponemos los mecanismos que permiten a los riñones realizar estas tareas notables.

Compartimientos del líquido corporal

El líquido corporal total se distribuye sobre todo entre dos compartimientos: el *líquido extracelular* y el *líquido intracelular* (fig. 25-1). El líquido extracelular se divide en el *líquido intersticial* y el *plasma* sanguíneo.

Existe otro pequeño compartimiento de líquido que se denomina *líquido transcelular*. Este compartimiento comprende el líquido de los espacios sinovial, peritoneal, pericárdico e intracelular, así como el líquido cefalorraquídeo; suele considerarse un tipo especializado de líquido extracelular, aunque en algunos casos su composición puede diferir de forma acentuada de la del plasma o de la del líquido intersticial. Todos los líquidos transcelulares constituyen alrededor de 1 a 2 l.

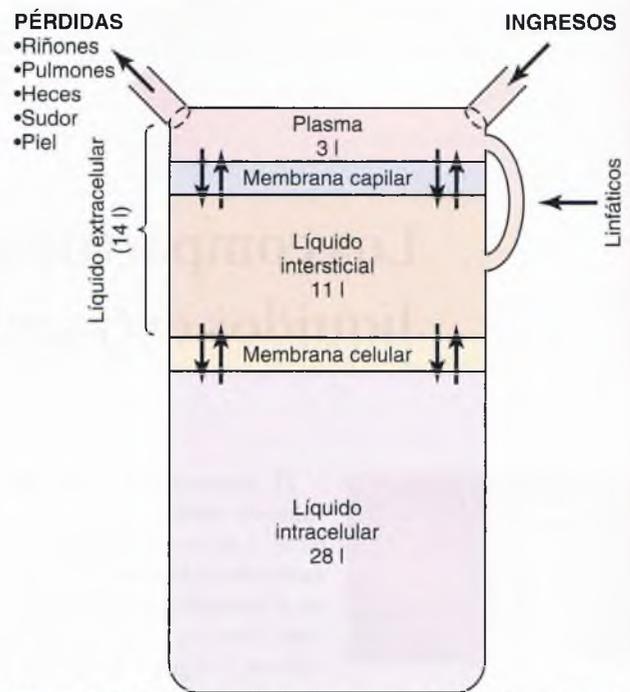


Figura 25-1 Resumen de la regulación del líquido corporal, incluidos los principales compartimientos líquidos del cuerpo y las membranas que los separan. Los valores mostrados son para una persona media con un peso de 70 kg.

En el varón adulto medio de 70 kg, el agua corporal total es alrededor del 60% del peso corporal o unos 42 l. Este porcentaje puede cambiar dependiendo de la edad, el sexo y el grado de obesidad. A medida que una persona envejece, el porcentaje del agua corporal total que es líquido se reduce gradualmente. Esto se debe en parte al hecho de que el envejecimiento suele acompañarse de un aumento del porcentaje del peso corporal que es grasa, lo que reduce el porcentaje de agua en el cuerpo.

Debido a que las mujeres tienen normalmente más grasa corporal que los varones, sus promedios totales de agua en el organismo son aproximadamente de un 50% del peso corporal. En bebés prematuros y neonatos, el agua total en el organismo está situada en el 70-75% del peso corporal. Luego, cuando se comenten los compartimientos «medios» de líquido corporal, deberemos tener en cuenta que hay variaciones dependiendo de la edad, el sexo y el porcentaje de grasa corporal.

Compartimiento del líquido intracelular

Alrededor de 28 a 42 l de líquido corporal están dentro de los 100 billones de células y se les denomina en conjunto *líquido intracelular*. Luego el líquido intracelular constituye alrededor del 40% del peso corporal total en una persona «media».

El líquido de cada célula contiene su mezcla individual de diferentes constituyentes, pero las concentraciones de estas sustancias son similares de una célula a otra. De hecho, la composición de los líquidos celulares es muy similar incluso en animales diferentes, desde los microorganismos más primitivos a los seres humanos. Por esta razón, el líquido intracelular de todas las células juntas se considera un solo gran compartimiento de líquido.

Compartimiento del líquido extracelular

Todos los líquidos del exterior de las células se denominan en conjunto *líquido extracelular*. Todos estos líquidos constituyen alrededor del 20% del peso corporal, o unos 14 l en un varón adulto normal de 70 kg. Los dos compartimientos más grandes del líquido extracelular son el *líquido intersticial*, que supone hasta más de tres cuartas partes (11 l) del líquido extracelular, y el *plasma*, que supone casi una cuarta parte del líquido extracelular o unos 3 l. El plasma es la parte no celular de la sangre; intercambia sustancias continuamente con el líquido intersticial a través de poros de las membranas capilares. Estos poros son muy permeables a casi todos los solutos del líquido extracelular excepto a las proteínas. Luego los líquidos extracelulares se están mezclando constantemente, de manera que el plasma y el líquido intersticial tienen casi la misma composición excepto en lo referente a las proteínas, que están más concentradas en el plasma.

Volumen sanguíneo

La sangre contiene líquido extracelular (el líquido del plasma) y líquido intracelular (el líquido de los eritrocitos). Sin embargo, la sangre se considera un compartimiento líquido separado porque está contenida en su propia cámara, el aparato circulatorio. El volumen sanguíneo es especialmente importante en el control de la dinámica cardiovascular.

El volumen sanguíneo medio de los adultos es de alrededor del 7% del peso corporal o de unos 5 l. Alrededor del 60% de la sangre es plasma y el 40% son eritrocitos, pero estos porcentajes pueden variar considerablemente en diferentes personas dependiendo del sexo, el peso y otros factores.

Hematocrito (volumen del conjunto de los eritrocitos). El hematocrito es la fracción de la sangre compuesta de eritrocitos, lo que se determina centrifugando la sangre en un «tubo de hematocrito» hasta que todas las células se apelmazan en el fondo del tubo. Es imposible juntar completamente los eritrocitos; luego alrededor de un 3-4% del plasma permanece atrapado entre las células, y el hematocrito verdadero es sólo de alrededor de un 96% del hematocrito medido.

En los varones, el hematocrito medido es normalmente de alrededor de 0,4 y en las mujeres de alrededor de 0,36. En la *anemia* grave, el hematocrito puede reducirse hasta tan sólo 0,1, un valor que apenas es suficiente para apoyar la vida. Por el contrario, hay algunos trastornos en los que hay una producción excesiva de eritrocitos, lo que provoca una *polycitemia*. En estos trastornos, el hematocrito puede aumentar a 0,65.

Constituyentes de los líquidos extracelular e intracelular

Las comparaciones entre la composición del líquido extracelular, incluidos el plasma y el líquido intersticial, y el líquido intracelular se muestran en las figuras 25-2 y 25-3 y en la tabla 25-2.

La composición iónica del plasma y del líquido intersticial es similar

Debido a que el plasma y el líquido intersticial están separados sólo por membranas capilares muy permeables, su composición iónica es similar. La diferencia más importante entre estos dos compartimientos es la mayor concentración de proteínas en el plasma; debido a que los capilares tienen una permeabilidad baja a las proteínas plasmáticas, sólo pequeñas cantidades de proteínas pasan a los espacios intersticiales en la mayoría de los tejidos.

Debido al *efecto Donnan*, la concentración de iones con carga positiva (cationes) es ligeramente superior en el plasma (alrededor de un 2%) que en el líquido intersticial. Las proteínas plasmáticas tienen una carga negativa neta y por ello tienden a ligar cationes, como iones sodio o potasio, manteniendo cantidades extra de estos cationes en el plasma junto a las proteínas plasmáticas. Por el contrario, los iones con carga negativa (aniones) tienden a tener una concentración ligeramente superior en el líquido intersticial que en el plasma, porque las cargas negativas de las proteínas plasmáticas repelen a los aniones con carga negativa. Pero, con un sentido práctico, las concentraciones de iones en el líquido intersticial y en el plasma se consideran aproximadamente iguales.

En referencia de nuevo a la figura 25-2, podemos ver que el líquido extracelular, incluidos el plasma y el líquido intersticial, contiene grandes cantidades de iones sodio y cloro, cantidades razonablemente grandes de iones bicarbonato, pero sólo cantidades pequeñas de iones potasio, calcio, magnesio, fosfato y ácidos orgánicos.

La composición del líquido extracelular está cuidadosamente regulada por diversos mecanismos, pero especialmente por los riñones, como se comenta más adelante. Esto permite a las células permanecer bañadas continuamente en un líquido que contiene la concentración adecuada de electrólitos y nutrientes para una función óptima de la célula.

Constituyentes del líquido intracelular

El líquido intracelular está separado del líquido extracelular por una membrana celular que es muy permeable al agua, pero no a la mayoría de los electrólitos del cuerpo.

Al contrario que el líquido extracelular, el líquido intracelular contiene sólo mínimas cantidades de iones sodio y cloro y casi ningún ion calcio. En cambio, contiene grandes cantidades de iones potasio y fosfato mas cantidades moderadas de iones magnesio y sulfato, todos los cuales están en concentraciones bajas en el líquido extracelular. Además, las células contienen grandes cantidades de proteínas, casi cuatro veces más que en el plasma.

Medida de los volúmenes de líquido en los diferentes compartimientos hídricos del cuerpo: el principio de la dilución del indicador

El volumen de un compartimiento líquido en el cuerpo puede medirse colocando una sustancia indicadora en el compartimiento, permitiendo que se disperse de forma

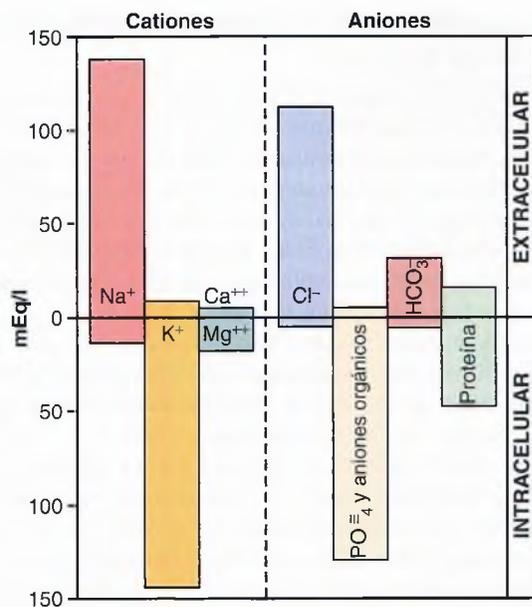


Figura 25-2 Principales cationes y aniones de los líquidos intracelular y extracelular. Las concentraciones de Ca^{++} y Mg^{++} representan la suma de estos dos iones. Las concentraciones mostradas representan el total de iones libres y en complejos.

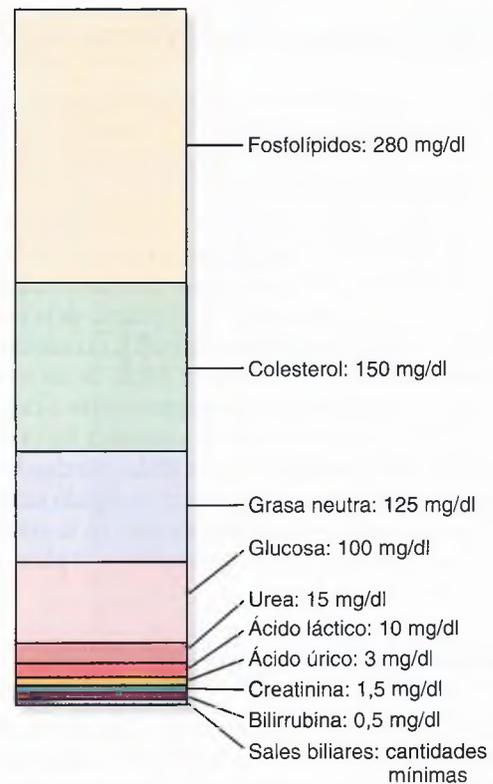


Figura 25-3 Sustancias diferentes a los electrólitos presentes en el plasma.

Tabla 25-2 Sustancias osmolares en los líquidos extracelular e intracelular

	Plasma (mOsm/l H_2O)	Intersticial (mOsm/l H_2O)	Intracelular (mOsm/l H_2O)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4	140
Ca^{++}	1,3	1,2	0
Mg^+	0,8	0,7	20
Cl^-	108	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
$\text{HPO}_4^=, \text{H}_2\text{PO}_4^-$	2	2	11
$\text{SO}_4^=$	0,5	0,5	1
Fosfocreatina			45
Carnosina			14
Aminoácidos	2	2	8
Creatina	0,2	0,2	9
Lactato	1,2	1,2	1,5
Trifosfato de adenosina			5
Monofosfato de hexosa			3,7
Glucosa	5,6	5,6	
Proteína	1,2	0,2	4
Urea	4	4	4
Otros	4,8	3,9	10
mOsm/l totales	301,8	300,8	301,2
Actividad osmolar corregida (mOsm/l)	282	281	281
Presión osmótica total a 37 °C (mmHg)	5.443	5.423	5.423

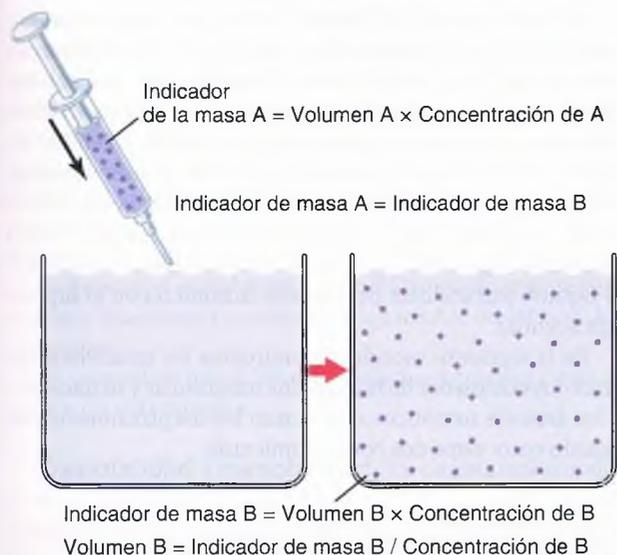


Figura 25-4 Método de dilución del indicador para medir los volúmenes de líquido.

uniforme por todo el líquido del compartimiento y después analizando la extensión con la que la sustancia se diluye. La figura 25-4 muestra este método de «dilución del indicador» de medida del volumen de un compartimiento líquido. Este método se basa en el principio de la conservación de la masa, lo que significa que la masa total de una sustancia tras la dispersión en el compartimiento líquido será la misma que la masa total inyectada en el compartimiento.

En el ejemplo mostrado en la figura 25-4, una pequeña cantidad de colorante u otra sustancia contenida en la jeringa se inyecta en una cámara, y se permite que la sustancia se disperse por toda la cámara hasta que se mezcle en la misma concentración en todas las zonas. Después se extrae una muestra de líquido que contiene la sustancia dispersada y se analiza su concentración mediante sistemas químicos, fotoeléctricos o de otro tipo. Si ninguna de las sustancias sale del compartimiento, la masa total de la sustancia en el compartimiento (volumen B × concentración B) será igual a la masa total de la sustancia inyectada (volumen A × concentración A). Mediante un simple reordenamiento de la ecuación, podemos calcular el volumen desconocido de la cámara B como:

$$\text{Volumen B} = \frac{\text{Volumen A} \times \text{Concentración A}}{\text{Concentración B}}$$

Obsérvese que todo lo que necesitamos saber para este cálculo es: 1) la cantidad total de sustancia inyectada en la cámara (el numerador de la ecuación) y 2) la concentración del líquido en la cámara después de que la sustancia se ha dispersado (el denominador). Por ejemplo, si se dispersa 1 ml de una solución que contiene 10 mg/ml de colorante en la cámara B y la concentración final en la cámara es de 0,01 mg por cada mililitro de líquido, el volumen desconocido de la cámara puede calcularse como sigue:

$$\text{Volumen B} = \frac{1 \text{ ml} \times 10 \text{ mg/ml}}{0,01 \text{ mg/ml}} = 1.000 \text{ ml}$$

Este método puede usarse para medir el volumen de casi cualquier compartimiento del cuerpo mientras: 1) el indicador se disperse de forma uniforme por el compartimiento; 2) el indicador se disperse sólo en el compartimiento que se va a medir, y 3) el indicador no se metabolice ni se excrete. Pueden usarse varias sustancias para medir el volumen de cada uno de los líquidos corporales.

Determinación de los volúmenes de compartimientos líquidos específicos

Medida del agua corporal total. Para medir el agua corporal total pueden usarse agua radiactiva (tritio, $^3\text{H}_2\text{O}$) o el agua pesada (deuterio, $^2\text{H}_2\text{O}$). Estas formas de agua se mezclan con el agua corporal total a las pocas horas de inyectarse dentro de la sangre y puede usarse el principio de la dilución para calcular el agua corporal total (tabla 25-3). Otra sustancia que se ha usado para medir el agua corporal total es *antipirina*, que es muy liposoluble y puede atravesar rápidamente las membranas celulares y distribuirse uniformemente a través de los compartimientos intracelular y extracelular.

Medida del volumen del líquido extracelular. El volumen del líquido extracelular puede calcularse utilizando una de diversas sustancias que se dispersan en el plasma y el líquido intersticial, pero no atraviesan la membrana celular. Entre ellas se encuentran el sodio radiactivo, el cloro radiactivo, el yotalamato radiactivo, el ion tiosulfato y la inulina. Cuando cualquiera de estas sustancias se inyecta en la sangre, suele dispersarse casi completamente por todo el líquido extracelular en 30-60 min. Pero algunas de estas sustancias, como el sodio radiactivo, pueden difundir al interior de las células en mínimas cantidades. Luego con frecuencia hablamos del *espacio del sodio* o del *espacio de la inulina* en lugar de hablar de la medida real del volumen del líquido extracelular.

Tabla 25-3 Medida de los volúmenes de líquido corporales

Volumen	Indicadores
Aguda corporal total	$^3\text{H}_2\text{O}$, $^2\text{H}_2\text{O}$, antipirina
Líquido extracelular	^{22}Na , ^{125}I -yotalamato, tiosulfato, inulina
Líquido intracelular	(Calculado como agua corporal total – volumen de líquido extracelular)
Volumen plasmático	^{125}I -albúmina, colorante azul de Evans (T-1824)
Volumen sanguíneo	Eritrocitos marcados con ^{51}Cr o calculado como volumen sanguíneo = volumen de plasma / (1 – hematocrito)
Líquido intersticial	(Calculado como volumen de líquido extracelular – volumen plasmático)

Cálculo del volumen intracelular. El volumen intracelular no puede medirse directamente. Pero puede calcularse como

$$\text{Volumen intracelular} = \text{Agua corporal total} - \text{Volumen extracelular}$$

Medida del volumen de plasma. Para medir el volumen de plasma debe usarse una sustancia que no atraviese fácilmente las membranas capilares sino que permanezca en el sistema vascular tras su inyección. Una de las sustancias más usadas para medir el volumen de plasma es la albúmina sérica marcada con yodo radiactivo (^{125}I -albúmina). Además pueden usarse colorantes que se unen ávidamente a las proteínas plasmáticas, como el *colorante azul de Evans* (también llamado *T-1824*) para medir el volumen de plasma.

Cálculo del volumen del líquido intersticial. El volumen del líquido intersticial no puede medirse directamente, pero puede calcularse como sigue:

$$\text{Volumen del líquido intersticial} = \text{Volumen del líquido extracelular} - \text{Volumen del plasma}$$

Medida del volumen sanguíneo. Si uno mide el volumen del plasma usando los métodos descritos antes, también puede calcularse el volumen de la sangre si conocemos el *hematocrito* (la fracción del volumen total de sangre compuesta de células) usando la siguiente ecuación:

$$\text{Volumen total de la sangre} = \frac{\text{Volumen del plasma}}{1 - \text{Hematocrito}}$$

Por ejemplo, si el volumen del plasma es de 3 l y el hematocrito de 0,40, el volumen total del plasma se calcularía como

$$\frac{3 \text{ l}}{1 - 0,4} = 5 \text{ l}$$

Otra forma de medir el volumen sanguíneo es inyectar en la circulación eritrocitos marcados con material radiactivo. Después de que se mezclan en la circulación, puede medirse la radiactividad de una muestra de sangre mezclada, y el volumen total de sangre puede calcularse usando el principio de la dilución indicadora. Una sustancia que se usa con frecuencia para marcar eritrocitos es el cromo radiactivo (^{51}Cr), que se une firmemente a los eritrocitos.

Regulación del intercambio de líquido y del equilibrio osmótico entre los líquidos intracelular y extracelular

Un problema frecuente al tratar pacientes con enfermedades graves es mantener los líquidos adecuados en el compartimiento intracelular, en el extracelular o en ambos. Como se comentó en el capítulo 16 y más adelante se hará en este capítulo, las cantidades relativas de líquido extracelular distribuidas entre los espacios plasmático e intersticial están determinadas sobre todo por el equilibrio entre las fuerzas hidrostática y coloidosmótica a través de las membranas capilares.

La distribución del líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular, en cambio, está determinada sobre todo por el efecto osmótico de los solutos más pequeños (en especial el sodio, el cloro y otros electrolitos) que actúan a través de la membrana celular. La razón de esto es que la membrana celular es muy permeable al agua pero relativamente impermeable incluso a iones pequeños, como el sodio y el cloro. Luego el agua se mueve rápidamente a través de la membrana celular, y el líquido intracelular permanece isotónico con el líquido extracelular.

En la siguiente sección expondremos las interrelaciones entre los volúmenes de los líquidos intracelular y extracelular y los factores osmóticos que causan los desplazamientos de líquido entre estos dos compartimientos.

Principios básicos de la ósmosis y la presión osmótica

Los principios básicos de la ósmosis y la presión osmótica se presentaron en el capítulo 4. Luego aquí revisaremos los aspectos más importantes de estos principios en su aplicación a la regulación del volumen.

La ósmosis es la difusión neta de agua a través de una membrana con una permeabilidad selectiva desde una región con una concentración alta de agua a otra que tiene una concentración baja. Cuando se añade un soluto al agua pura, esto reduce la concentración de agua en la mezcla. De este modo, cuanto mayor sea la concentración de soluto en una dilución, menor será la concentración de agua. Además, el agua difunde de una región con una concentración baja de soluto (concentración alta de agua) a otra con una concentración alta de soluto (concentración baja de agua).

Debido a que las membranas celulares son relativamente impermeables a la mayoría de los solutos pero muy permeables al agua (es decir, permeabilidad selectiva), donde quiera que haya una mayor concentración de soluto a un lado de la membrana celular, el agua se difundirá a través de la membrana hacia la región de mayor concentración de soluto. Luego si se añade un soluto como el cloruro de sodio al líquido extracelular, el agua difundirá rápidamente desde las células a través de las membranas celulares hacia el líquido extracelular hasta que la concentración de agua en los dos lados se iguale. Por el contrario, si se extrae un soluto como el cloruro de sodio del líquido extracelular, el agua difunde desde el líquido extracelular a través de las membranas celulares y hacia el interior de las células. La velocidad de la difusión del agua se denomina *velocidad de la ósmosis*.

Relación entre moles y osmoles. Como la concentración de agua en una solución depende del número de partículas de soluto en la solución, es necesario un término referido a la concentración para describir la composición total de partículas de soluto, sin importar su composición exacta. El número total de partículas en una solución se mide en *osmoles*. Un osmol (osm) es igual a 1 mol (mol) ($6,02 \times 10^{23}$) de partículas de soluto. Luego una solución que contenga 1 mol de glucosa en cada litro

tiene una concentración de 1 osm/l. Si una molécula se disocia en dos iones (dando dos partículas), como el cloruro de sodio que se ioniza en iones cloro y sodio, entonces una solución que contenga 1 mol/l tendrá una concentración osmolar de 2 osm/l. Además, una solución que contenga 1 mol de una molécula que se disocia en tres iones, como el sulfato de sodio (Na_2SO_4), contendrá 3 osm/l. Luego el término *osmol* se refiere al número de partículas con actividad osmótica en una solución en lugar de la concentración molar.

En general, el osmol es una unidad demasiado grande para expresar la actividad osmótica de los solutos en los líquidos corporales.

En general se usa el término *miliosmol* (mOsm), que es igual a 1/1.000 osmoles.

Osmolalidad y osmolaridad. La concentración osmolar de una solución se denomina *osmolalidad* cuando la concentración se expresa en *osmoles por kilogramo de agua*; se llama *osmolaridad* cuando se expresa en *osmoles por litro de solución*. En soluciones diluidas, como los líquidos corporales, estos dos términos pueden usarse casi de forma sinónima porque las diferencias son pequeñas. En la mayoría de los casos es más fácil expresar las cantidades de líquido corporal en litros de líquido en lugar de en kilogramos de agua. Luego la mayoría de los cálculos usados en la clínica y los cálculos expresados en los siguientes capítulos se basan en osmolaridades en lugar de en osmolalidades.

Cálculo de la osmolaridad y de la presión osmótica de una solución. Utilizando la ley de van't Hoff, podemos calcular la posible presión osmótica de una solución suponiendo que la membrana celular es impermeable al soluto.

Por ejemplo, la presión osmótica de una solución de cloruro de sodio al 0,9% se calcula como sigue: un 0,9% de solución significa que hay 0,9 g de cloruro de sodio en 100 ml de solución, o 9 g/l. Debido a que el peso molecular del cloruro de sodio es de 58,5 g/mol, la molaridad de la solución es de 9 g/l dividido por 58,5 g/mol, o unos 0,154 mol/l. Debido a que cada molécula de cloruro de sodio es igual a 2 osmoles, la osmolaridad de la solución es de $0,154 \times 2$, o 0,308 osm/l. Luego la osmolaridad de esta solución es de 308 mOsm/l. La posible presión osmótica de esta solución sería, por tanto, de $308 \text{ mOsm/l} \times 19,3 \text{ mmHg/mOsm/l}$, o 5.944 mmHg.

Este cálculo es sólo una aproximación porque los iones sodio y cloro no se comportan de modo completamente independiente en una solución debido a la atracción interiónica que hay entre ellos. Podemos corregir estas desviaciones de la predicción de la ley de van't Hoff utilizando el factor de corrección llamado *coeficiente osmótico*. Para el cloruro de sodio, el coeficiente osmótico es de alrededor de 0,93. Luego la osmolaridad real de una solución de cloruro de sodio al 0,9% es de $308 \times 0,93$ o unos 286 mOsm/l. Por razones prácticas se desprecian a veces los coeficientes osmóticos de diferentes solutos para determinar la osmolaridad y las presiones osmóticas de las soluciones fisiológicas.

Osmolaridad de los líquidos corporales. Volviendo a la tabla 25-2, obsérvese la osmolaridad aproximada de diversas sustancias con actividad osmótica en el plasma, el líquido inters-

ticial y el líquido intracelular. Obsérvese que alrededor del 80% de la osmolaridad total del líquido intersticial y del plasma se debe a los iones de sodio y de cloro, mientras que en el líquido intracelular, casi la mitad de la osmolaridad se debe a los iones de potasio, y el resto se divide entre muchas otras sustancias intracelulares.

Como se muestra en la tabla 25-2, la osmolaridad total de cada uno de los tres compartimientos es de unos 300 mOsm/l; la del plasma es alrededor de 1 mOsm/l mayor que la de los líquidos intersticial e intracelular. La ligera diferencia entre el plasma y el líquido intersticial se debe a los efectos osmóticos de las proteínas plasmáticas, que mantienen unos 20 mmHg más de presión en los capilares que en los espacios intersticiales vecinos, como se comentó en el capítulo 16.

Actividad osmolar corregida de los líquidos corporales. En la parte inferior de la tabla 25-2 se muestran las *actividades osmolares corregidas* del plasma, el líquido intersticial y el líquido intracelular. La razón de estas correcciones es que los cationes y aniones ejercen atracción interiónica, que puede causar un ligero descenso e incremento de la «actividad» osmótica de la sustancia disuelta.

El equilibrio osmótico se mantiene entre los líquidos intracelular y extracelular

Pueden aparecer grandes presiones osmóticas a través de la membrana celular con cambios relativamente pequeños en las concentraciones de solutos en el líquido extracelular. Como se comentó antes, por cada miliosmol de gradiente de concentración de un *soluteo no difusible* (uno que no atravesará la membrana celular) se ejercen unos 19,3 mmHg de presión osmótica a través de la membrana celular. Si la membrana celular se expone a agua pura y la osmolaridad del líquido intracelular es de 282 mOsm/l, la posible presión osmótica que puede producirse a través de la membrana celular supera 5.400 mmHg. Esto demuestra la gran fuerza que puede mover agua a través de la membrana celular cuando los líquidos intracelular y extracelular no están en equilibrio osmótico. Como resultado de estas fuerzas, cambios relativamente pequeños en la concentración de solutos no difusibles en el líquido extracelular pueden causar cambios grandes en el volumen celular.

Líquidos isotónicos, hipotónicos e hipertónicos. Los efectos de diferentes concentraciones de solutos no difusibles en el líquido extracelular sobre el volumen celular se muestran en la figura 25-5. Si una célula se coloca en una solución de solutos no difusibles con una osmolaridad de 282 mOsm/l, las células no se encogerán ni hincharán porque la concentración de agua en los líquidos extracelular e intracelular es igual y los solutos no pueden entrar ni salir de la célula. Se dice que este tipo de solución es *isotónica* porque ni encoge ni hincha las células. Ejemplos de soluciones isotónicas son la solución de cloruro de sodio al 0,9% o la solución de glucosa al 5%. Estas soluciones son importantes en la medicina clínica porque pueden infundirse en la sangre sin poner en peligro el equilibrio osmótico entre los líquidos intracelular y extracelular.

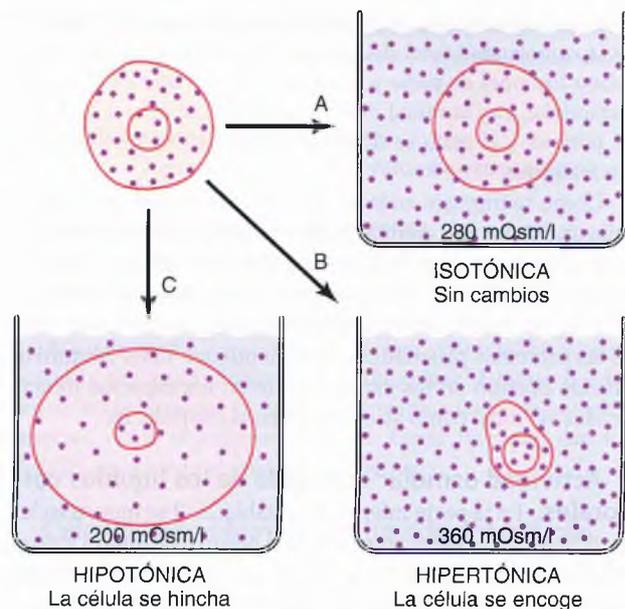


Figura 25-5 Efectos de las soluciones isotónicas (A), hipertónicas (B) e hipotónicas (C) sobre el volumen celular.

Si se coloca una célula en una solución *hipotónica* que tiene una menor concentración de solutos no difusibles (menos de 282 mOsm/l), el agua se difundirá al interior de la célula hinchándola; el agua continuará difundiendo al interior de la célula diluyendo el líquido intracelular mientras concentra el líquido extracelular hasta que ambas soluciones tengan la misma osmolaridad. Las soluciones de cloruro de sodio con una concentración menor de un 0,9% son hipotónicas e hincharán a la célula.

Si se coloca una célula en una solución *hipertónica* con una solución mayor de solutos no difusibles, el agua saldrá de la célula hacia el líquido extracelular concentrando el líquido intracelular y diluyendo el líquido extracelular. En este caso la célula se contraerá hasta que las dos concentraciones se igualen. Las soluciones de cloruro de sodio mayores del 0,9% son hipertónicas.

Líquidos isoosmóticos, hiperosmóticos e hipoosmóticos. Los términos *isotónico*, *hipotónico* e *hipertónico* se refieren a si las soluciones provocarán un cambio en el volumen celular. La tonicidad de la solución depende de la concentración de los solutos no difusibles. Sin embargo, algunos solutos pueden atravesar la membrana celular. Las soluciones que poseen una osmolaridad igual a la de la célula se llaman *isoosmóticas*, sin importar si el soluto puede o no atravesar la membrana celular.

Los términos *hiperosmótico* e *hipoosmótico* se refieren a soluciones que tienen una osmolaridad mayor o inferior, respectivamente, que el líquido extracelular normal, sin importar si el soluto puede o no atravesar la membrana celular. Las sustancias que atraviesan fácilmente las membranas, como la urea, pueden causar desplazamientos transitorios del volumen líquido entre los líquidos intracelular y extracelular, pero con suficiente tiempo, las concentraciones de estas sustancias se igualarán en los dos compartimientos y ejercerán un escaso efecto sobre el volumen intracelular en condiciones estables.

El equilibrio osmótico se alcanza con rapidez entre los líquidos intracelular y extracelular. La transferencia de líquido a través de la membrana celular es tan rápida que cualquier diferencia en la osmolaridad entre los dos compartimientos se corrige en segundos o, como mucho, en minutos. Este movimiento rápido de agua a través de la membrana celular no significa que se produzca un equilibrio completo entre los compartimientos extracelular e intracelular en todo el cuerpo en un período corto. La razón de esto es que el líquido suele entrar en el cuerpo a través del intestino y debe transportarse a través de la sangre a todos los tejidos antes de completar el equilibrio osmótico. Suelen tardarse unos 30 min en conseguir el equilibrio osmótico en todo el cuerpo tras beber agua.

Volumen y osmolalidad de los líquidos intracelular y extracelular en estados anormales

Algunos de los diferentes factores que pueden hacer que los volúmenes extracelular e intracelular cambien mucho son la ingestión de agua, la deshidratación, la infusión intravenosa de diferentes tipos de soluciones, la pérdida de grandes cantidades de líquido por el aparato digestivo y la pérdida de cantidades anormales de líquido por el sudor o a través de los riñones.

Uno puede calcular los cambios en los volúmenes de líquido extracelular e intracelular y los tipos de tratamiento que deben instituirse si se tienen en mente los principios básicos:

1. *El agua se mueve rápidamente a través de las membranas celulares;* por tanto, las osmolaridades de los líquidos intracelular y extracelular permanecen casi exactamente iguales excepto durante unos minutos después de un cambio en uno de los compartimientos.
2. *Las membranas celulares son casi completamente impermeables a muchos solutos,* luego el número de osmoles en el líquido extracelular e intracelular permanece generalmente constante a no ser que se añadan o se retiren solutos en el compartimiento extracelular.

Con estos principios básicos en mente, podemos analizar los efectos de diferentes estados hídricos anormales sobre los volúmenes y osmolaridades de los líquidos extracelular e intracelular.

Efecto de la adición de una solución salina al líquido extracelular

Si se añade una solución salina *isotónica* al compartimiento líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular no cambia; luego no se produce ninguna ósmosis a través de las membranas celulares. El único efecto es un aumento del volumen de líquido extracelular (fig. 25-6A). El sodio y el cloro permanecen en gran medida en el líquido extracelular porque las membranas celulares se comportan como si fueran casi impermeables al cloruro de sodio.

Si se añade una solución *hipertónica* al líquido extracelular, la osmolaridad extracelular aumenta y provoca la ósmosis del agua fuera de las células hacia el compartimiento extra-

celular (fig. 25-6B). De nuevo, casi todo el cloruro de sodio añadido permanece en el compartimiento extracelular y el líquido difunde desde las células hacia el espacio extracelular hasta conseguir el equilibrio osmótico. El efecto neto es un aumento del volumen extracelular (mayor del volumen de líquido añadido), una reducción del volumen intracelular y un aumento de la osmolaridad en los dos compartimientos.

Si se añade una solución *hipotónica* al líquido extracelular, la osmolaridad del líquido extracelular disminuye y parte del agua extracelular difunde al interior de las células hasta que los compartimientos extracelular e intracelular tienen la misma osmolaridad (fig. 25-6C). Los volúmenes extracelular e intracelular aumentan al añadir líquido hipotónico, aunque el volumen intracelular lo hace en mayor grado.

Cálculo de los desplazamientos de líquido y las osmolaridades tras la infusión de solución salina hipertónica. Podemos calcular los efectos secuenciales de infundir diferentes soluciones sobre los volúmenes y osmolaridades de los líquidos extracelular e intracelular. Por ejemplo, si se infunden 2 l de una solución de cloruro de sodio al 3% en el compartimiento líquido extracelular de un paciente de 70kg cuya osmolaridad plasmática inicial es de 280 mOsm/l, ¿cuáles serán los volúmenes y osmolaridades en los líquidos extracelular e intracelular tras alcanzar el equilibrio osmótico?

El primer paso es calcular las condiciones iniciales, incluidos el volumen, la concentración y los miliosmoles totales de cada compartimiento. Suponiendo que el volumen del líquido extracelular es un 20% del peso corporal y que el volumen del

líquido intracelular es un 40% del peso corporal, pueden calcularse los siguientes volúmenes y concentraciones.

Paso 1. Condiciones iniciales

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm/l)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	14	280	3.920
Líquido intracelular	28	280	7.840
Líquido corporal total	42	280	11.760

Después calculamos los miliosmoles totales añadidos al líquido extracelular en 2 l de cloruro de sodio al 3%. Una solución al 3% significa que hay 3g/100ml, o 30g de cloruro de sodio por litro. Como el peso molecular del cloruro de sodio es de unos 58,5g/mol, esto significa que hay unos 0,513 moles de cloruro de sodio por litro de solución. Para 2l de solución, esto sería 1,026 moles de cloruro de sodio. Como un mol de cloruro de sodio es aproximadamente igual a 2 osmoles (el cloruro de sodio tiene dos partículas con actividad osmótica por mol), el efecto neto de añadir 2 l de esta solución es añadir 2.051 mOsm de cloruro de sodio al líquido extracelular.

En el paso 2 calculamos el efecto instantáneo de añadir 2.051 mOsm de cloruro de sodio al líquido extracelular junto a 2 l de volumen. No habría ningún cambio en la concentración ni el volumen del *líquido intracelular*, y no habría equilibrio osmótico. Pero en el *líquido extracelular*

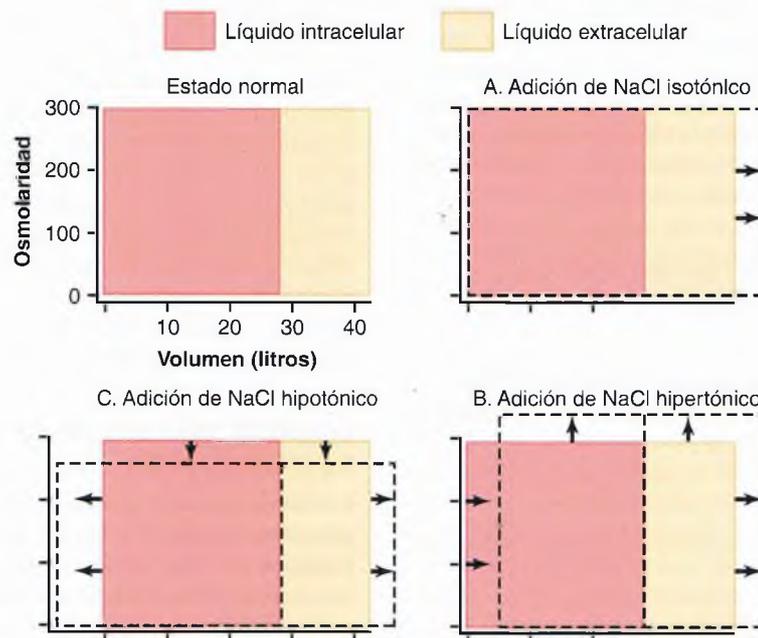


Figura 25-6 Efecto de la adición de soluciones isotónicas, hipertónicas e hipotónicas al líquido extracelular tras el equilibrio osmótico. El estado normal se indica con las líneas continuas y los desplazamientos de la normalidad por las zonas sombreadas. Los volúmenes de los compartimientos líquidos intracelular y extracelular se muestran en la abscisa de cada diagrama, y las osmolaridades de estos compartimientos en las ordenadas.

© El SIVIER, Fotocopiar sin autorización es un delito.

habría 2.051 mOsm más de soluto totales, lo que da un total de 5.791 mOsm. Como el compartimiento extracelular tiene ahora 16 l de volumen, la concentración puede calcularse dividiendo 5.791 mOsm por 16 l para obtener una concentración de 373 mOsm/l. Luego tras añadir la solución se obtendrían instantáneamente los siguientes valores.

Paso 2. Efecto instantáneo de añadir 2 l de cloruro de sodio al 3%

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm/l)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	16	373	5.971
Líquido intracelular	28	280	7.840
Líquido corporal total	44	Sin equilibrio	13.811

En el tercer paso calculamos los volúmenes y concentraciones que se producirían unos minutos después de que apareciera el equilibrio osmótico. En este caso, las concentraciones en los compartimientos líquidos intracelular y extracelular serían iguales y podrían calcularse dividiendo los miliosmoles totales en el cuerpo, 13.811, por el volumen total, que es ahora de 44 l. Esto da lugar a una concentración de 313,9 mOsm/l. Luego todos los compartimientos líquidos del cuerpo tendrán la misma concentración después del equilibrio osmótico. Suponiendo que no se ha perdido ningún soluto ni agua del cuerpo y que no hay movimiento del cloruro de sodio hacia dentro o hacia fuera de las células, calculamos entonces los volúmenes de los compartimientos intracelular y extracelular. El volumen del líquido intracelular se calcula dividiendo los miliosmoles totales en el líquido intracelular (7.840) por la concentración (313,9 mOsm/l) para obtener un volumen de 24,98 l. El volumen del líquido extracelular se calcula dividiendo los miliosmoles totales en el líquido extracelular (5.971) por la concentración (313,9 mOsm/l) para conseguir un volumen de 19,02 l. De nuevo estos cálculos se basan en la suposición de que el cloruro de sodio añadido al líquido extracelular permanece y no se mueve al interior de las células.

Paso 3. Efecto de añadir 2 l de cloruro de sodio al 3% tras el equilibrio osmótico

	Volumen (litros)	Concentración (mOsm/l)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	19,02	313,9	5.971
Líquido intracelular	24,98	313,9	7.840
Líquido corporal total	44	313,9	13.811

Luego así podemos ver en este ejemplo que añadir 2 l de una solución hipertónica de cloruro de sodio da lugar a un aumento en más de 5 l en el volumen del líquido extracelular mientras que reduce el volumen del líquido intracelular en casi 3 l.

Esta forma de calcular los cambios en los volúmenes de los líquidos intracelular y extracelular y las osmolaridades puede aplicarse a casi todos los problemas clínicos de regulación del volumen de los líquidos. El lector debe familiarizarse con estos cálculos porque conocer los aspectos matemáticos del equilibrio osmótico entre los compartimientos líquidos intracelular y extracelular es esencial para comprender casi todas las anomalías en los líquidos del cuerpo y su tratamiento.

Soluciones de glucosa y otras para la nutrición

Se administran muchos tipos de soluciones por vía intravenosa para nutrir a personas que no pueden tomar cantidades adecuadas de elementos nutritivos. Las soluciones de glucosa se emplean ampliamente, y las soluciones de aminoácidos y de grasa homogeneizada se usan con menos frecuencia. Cuando estas soluciones se administran, las concentraciones de sustancias con actividad osmótica suelen ajustarse casi hasta la isotonicidad, o se administran tan lentamente que no trastornan el equilibrio osmótico de los líquidos corporales. Después de metabolizarse la glucosa y otros nutrientes, permanece a menudo un exceso de agua, en especial si se añade líquido adicional. Lo habitual es que los riñones lo secreten en forma de una orina muy diluida. Luego, el resultado neto es la adición al cuerpo de nutrientes exclusivamente.

Anomalías clínicas de la regulación del volumen de líquido: hiponatremia e hipernatremia

La principal medida de que dispone el clínico para evaluar el estado hídrico de un paciente es la concentración plasmática de sodio. La osmolaridad plasmática no se mide habitualmente, pero como el sodio y sus aniones asociados (sobre todo el cloro) son responsables de más del 90% del soluto en el líquido extracelular, la concentración plasmática de sodio es un indicador razonable de la osmolaridad plasmática en muchas condiciones. Cuando la concentración plasmática de sodio se reduce más de unos pocos miliequivalentes por debajo de la normalidad (unos 142 mEq/l), se dice que una persona tiene una *hiponatremia*. Cuando la concentración plasmática de sodio está elevada por encima de lo normal, se dice que una persona tiene una *hipernatremia*.

Causas de hiponatremia: exceso de agua o pérdida de sodio

La reducción de la concentración plasmática de sodio puede deberse a una pérdida de cloruro de sodio en el líquido extracelular o a una adición de un exceso de agua al líquido extracelular (tabla 25-4). Una pérdida primaria de cloruro de sodio suele dar lugar a una *hiponatremia-deshidratación* y se acompaña de una reducción del volumen de líquido extracelular. Los trastornos que pueden causar una hiponatremia debida a la pérdida de cloruro de sodio son la *diarrea* y los *vómitos*. El *consumo excesivo de diuréticos* que inhiben la capa-

Tabla 25-4 Anomalías de la regulación del volumen del líquido corporal: hiponatremia e hipernatremia

Anomalía	Causa	Concentración plasmática de Na ⁺	Volumen extracelular de líquido	Volumen intracelular de líquido
Hiponatremia-deshidratación	Insuficiencia suprarrenal; exceso de diuréticos	↓	↓	↑
Hiponatremia-sobrehidratación	Exceso de ADH (SIADH); tumor broncogénico	↓	↑	↑
Hipernatremia-deshidratación	Diabetes insípida; sudoración excesiva	↑	↓	↓
Hipernatremia-sobrehidratación	Enfermedad de Cushing; aldosteronismo primario	↑	↑	↓

ADH, hormona antidiurética; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de ADH.

idad de los riñones de conservar el sodio y ciertos tipos de nefropatías que cursan con pérdida de sodio pueden provocar también grados modestos de hiponatremia. Finalmente, la *enfermedad de Addison*, que se debe a una menor secreción de la hormona aldosterona, reduce la capacidad de los riñones de reabsorber el sodio y provoca un grado modesto de hiponatremia.

La hiponatremia también puede acompañarse de una retención excesiva de agua, lo que diluye el sodio en el líquido extracelular, un estado que se denomina *hiponatremia-sobrehidratación*. Por ejemplo, la *secreción excesiva de hormona antidiurética*, que hace que el túbulo renal reabsorba más agua, puede provocar una hiponatremia y una sobrehidratación.

Consecuencias de hiponatremia: inflamación celular

Los rápidos cambios en el volumen celular como consecuencia de hiponatremia pueden tener efectos profundos en la función de los tejidos y los órganos, especialmente el encéfalo. Por ejemplo, una rápida reducción en la concentración de sodio en plasma puede provocar un edema de las células encefálicas y síntomas neurológicos, como cefalea, náuseas, letargo y desorientación. Si la concentración de sodio en plasma disminuye rápidamente por debajo de 115-120 mmol/l, la inflamación encefálica puede conducir a convulsiones, coma, daño cerebral permanente y muerte. Como el cráneo es rígido, el encéfalo no puede aumentar de volumen más de un 10%, aproximadamente, sin verse forzado a extenderse hacia el cuello (*hernia*), lo que puede producir una lesión cerebral permanente y la muerte.

Cuando la hiponatremia evoluciona más lentamente durante varios días, el encéfalo y otros tejidos responden mediante el transporte de sodio, cloruro, potasio y solutos orgánicos, como glutamato, desde las células al compartimiento extracelular. Así se atenúa el flujo osmótico de agua a las células y la inflamación de los tejidos (fig. 25-7).

No obstante, el transporte de solutos desde las células durante una hiponatremia de desarrollo lento puede hacer que el encéfalo sea vulnerable a lesiones si la hiponatremia se corrige con demasiada rapidez. Cuando se añaden soluciones hipertónicas demasiado rápido para corregir la

hiponatremia, tal vez se supere la capacidad del encéfalo de reabsorber los solutos perdidos de las células, lo cual puede conducir a una lesión osmótica de las neuronas que se asocia con *desmielinización*, una pérdida de la vaina de mielina de los nervios. Esta desmielinización de neuronas mediada osmóticamente puede evitarse si se limita la corrección de la hiponatremia crónica a menos de 10-12 mmol/l en 24h y a menos de 18 mmol/l en 48h. Esta lenta velocidad de corrección permite que el encéfalo se recupere de la pérdida de osmoles que ha tenido lugar como consecuencia de la adaptación a la hiponatremia crónica.

La hiponatremia es el trastorno de electrolitos más común que se encuentra en la práctica clínica y puede producirse en hasta el 15-25% de los pacientes hospitalizados.

Causas de hipernatremia: pérdida de agua o exceso de sodio

El aumento de la concentración plasmática de sodio, que también aumenta la osmolaridad, puede deberse a una pérdida de agua del líquido extracelular, lo que concentra los iones sodio, o a un exceso de sodio en el líquido extracelular. Cuando hay una pérdida primaria de agua del líquido extracelular, esto da lugar a una *hipernatremia-deshidratación*. Este trastorno puede deberse a una incapacidad para secretar hormona antidiurética, que es necesaria para que los riñones conserven el agua. Como resultado de la pérdida de hormona antidiurética, los riñones excretan grandes cantidades de orina (una enfermedad denominada *diabetes insípida*) y dan lugar a una deshidratación y un aumento de la concentración de cloruro de sodio en el líquido extracelular. En ciertos tipos de nefropatías, los riñones no pueden responder a la hormona antidiurética y provocan también un tipo de *diabetes insípida nefrótica*. Una causa más común de hipernatremia asociada a una reducción del volumen de líquido extracelular es la *deshidratación* causada por una ingestión de agua que es inferior a su pérdida, como puede ocurrir en la sudoración durante un ejercicio intenso y prolongado.

La hipernatremia también puede deberse a un exceso de cloruro de sodio añadido al líquido extracelular. Esto da lugar a menudo a una *hipernatremia-sobrehidratación*, porque el exceso de cloruro de sodio extracelular suele asociarse al menos a cierto grado de retención de agua por los riñones.

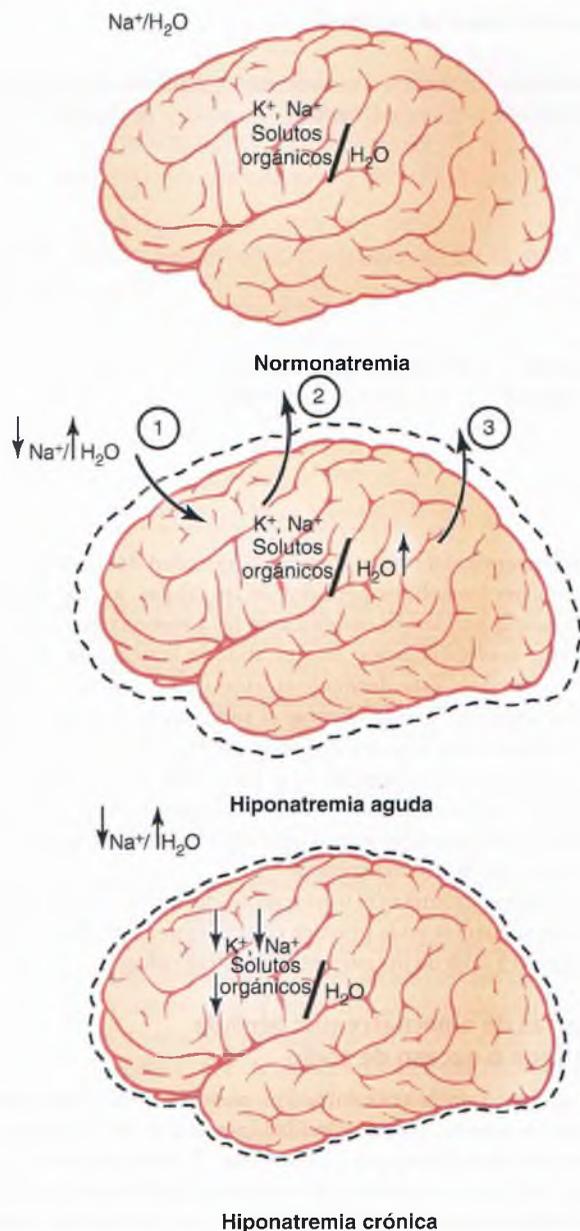


Figura 25-7 Regulación del volumen de las células encefálicas durante la hiponatremia. Durante una hiponatremia aguda, causada por la pérdida de Na^+ o por un exceso de H_2O , existe difusión de H_2O en las células (1) e inflamación del tejido encefálico. Así se estimula el transporte de Na^+ , K^+ y solutos orgánicos fuera de las células (2), lo que provoca después la difusión de agua al exterior celular (3). En la hiponatremia crónica, la inflamación encefálica se atenúa con el transporte de solutos desde las células.

Por ejemplo, la secreción excesiva de la hormona ahorradora de sodio aldosterona puede causar un grado leve de hipernatremia o sobrehidratación. La razón de que la hipernatremia no sea más intensa es que la mayor secreción de aldosterona hace que los riñones reabsorban mayores cantidades de agua y de sodio.

Luego al analizar las anomalías en la concentración plasmática de sodio y decidir el tratamiento adecuado, primero debemos determinar si la anomalía se debe a una pérdida o ganancia primaria de sodio o a una ganancia o pérdida primaria de agua.

Consecuencias de hipernatremia: contracción celular

La hipernatremia es mucho menos común que la hiponatremia y los síntomas graves suelen producirse únicamente con aumentos rápidos e importantes en la concentración de sodio en plasma de más de 158-160 mmol/l. Un motivo que explica esto es que la hipernatremia promueve una sed intensa que protege contra un aumento importante en el sodio en el plasma y el líquido extracelular, según se comenta en el capítulo 28. No obstante, puede producirse una hipernatremia grave en pacientes con lesiones en el hipotálamo que alteren su sensación de sed, en lactantes que puedan no tener un acceso fácil al agua o en ancianos con un estado mental alterado.

La corrección de la hipernatremia puede conseguirse mediante la administración de soluciones hiposmóticas de dextrosa o cloruro de sodio. Sin embargo, es prudente corregir la hipernatremia lentamente en pacientes con enfermedades crónicas en la concentración de sodio en plasma, ya que la hipernatremia activa también los mecanismos de defensa que protegen a la célula de los cambios de volumen. Estos mecanismos de defensa son opuestos a los que se producen en caso de hiponatremia y consisten en mecanismos que aumentan la concentración intracelular de sodio y otros solutos.

Edema: exceso de líquido en los tejidos

El edema se refiere a la presencia de un exceso de líquido en los tejidos corporales. En la mayoría de los casos el edema aparece sobre todo en el compartimiento de líquido extracelular, pero puede afectar también al líquido intracelular.

Edema intracelular

Tres procesos causan especialmente tumefacción o edema intracelular: 1) la hiponatremia, según se ha comentado anteriormente, 2) la depresión de los sistemas metabólicos de los tejidos y 3) la falta de una nutrición celular adecuada. Por ejemplo, cuando se reduce el flujo sanguíneo a un tejido, el reparto de oxígeno y nutrientes se reduce. Si el flujo sanguíneo disminuye mucho como para mantener el metabolismo normal tisular, se deprimen las bombas iónicas de la membrana celular. Cuando esto ocurre, los iones sodio que normalmente se filtran hacia el interior de la célula ya no pueden salir bombeados de las células, y el exceso de sodio intracelular causa por ósmosis el paso del agua al interior de las células. A veces esto puede incrementar el volumen intracelular de una zona de tejido (incluso de toda una pierna isquémica, por ejemplo) hasta dos a tres veces el volumen normal. Cuando esto ocurre, suele ser el preludio de la muerte del tejido.

El edema intracelular también puede producirse en los tejidos inflamados. La inflamación suele aumentar la permeabilidad de las membranas celulares, lo que permite al sodio y a otros iones difundir hacia el interior de la célula, con la posterior entrada del agua por ósmosis al interior de las células.

Edema extracelular

El edema extracelular se produce cuando hay un exceso de acumulación de líquido en los espacios extracelulares. Hay dos causas generales de edema extracelular: 1) la fuga anormal de líquido del plasma hacia los espacios intersticiales a través de los capilares y 2) la imposibilidad de los linfáticos de devolver el líquido a la sangre desde el intersticio, lo que a menudo se conoce por *linfedema*. La causa clínica más común de la acumulación intersticial de líquido es la filtración capilar excesiva de líquido.

Factores que pueden aumentar la filtración capilar

Para conocer las causas de la filtración capilar excesiva es útil revisar los determinantes de la filtración capilar expuestos en el capítulo 16. La filtración capilar puede expresarse mediante la siguiente fórmula matemática:

$$\text{Filtración} = K_f \times (P_c - P_{ii} - \pi_c + \pi_{ii}),$$

donde K_f es el coeficiente de filtración capilar (el producto de la permeabilidad y el área superficial de los capilares), P_c es la presión hidrostática capilar, P_{ii} es la presión hidrostática del líquido intersticial, π_c es la presión coloidosmótica del plasma capilar y π_{ii} la presión coloidosmótica del líquido intersticial. A partir de esta ecuación podemos ver que *cualquiera de los siguientes cambios puede aumentar la filtración capilar*:

- Aumento del coeficiente de filtración capilar.
- Aumento de la presión hidrostática capilar.
- Reducción de la presión coloidosmótica del plasma.

Linfedema: incapacidad de los vasos sanguíneos de devolver líquidos y proteínas a la sangre

Cuando la función de los vasos linfáticos está gravemente deteriorada, debido a una obstrucción o pérdida de dichos vasos, el edema puede ser especialmente intenso porque no hay otra forma de extraer las proteínas plasmáticas que salen al intersticio. El aumento de la concentración de proteínas eleva la presión coloidosmótica del líquido intersticial, lo que arrastra incluso más líquido fuera de los capilares.

La obstrucción del flujo linfático puede ser especialmente intensa con las infecciones de los ganglios linfáticos, como ocurre en la infección por los *nematodos* llamados *filarias* (*Wuchereria bancrofti*), que son gusanos microscópicos filiformes. Los gusanos adultos viven en el sistema linfático humano y pasan de una persona a otra a través de los mosquitos. Las personas con infecciones por filarias pueden sufrir linfedema grave y *elefantiasis* y, en los varones se puede producir una tumefacción del escroto denominada *hidrocele*. La filariasis linfática afecta a más de 120 millones de personas en 80 países de las zonas tropicales y subtropicales de Asia, África, el Pacífico Occidental y diversas partes del Caribe y Sudamérica.

El linfedema puede producirse también en ciertos tipos de cáncer o después de una cirugía en que se eliminan u obstruyen vasos linfáticos. Por ejemplo, se elimina un gran número de ganglios linfáticos durante la mastectomía radical, lo que reduce la extracción de líquido de la mama y del brazo provocando un edema y tumefacción de los espacios tisulares.

Unos pocos vasos linfáticos vuelven a crecer finalmente tras este tipo de cirugía, de manera que el edema intersticial suele ser temporal.

Resumen de las causas del edema extracelular

Un gran número de trastornos puede causar la acumulación de líquido en los espacios intersticiales por la fuga anormal de líquido de los capilares o porque impidan que los linfáticos devuelvan el líquido desde el intersticio hacia la circulación. La siguiente es una lista parcial de trastornos que pueden provocar un edema extracelular por estos dos tipos de anomalías:

I. Aumento de la presión capilar

- A. Retención renal excesiva de sal y agua
 1. Insuficiencia renal aguda o crónica
 2. Exceso de mineralocorticoides
- B. Presión venosa alta y constricción venosa
 1. Insuficiencia cardíaca
 2. Obstrucción venosa
 3. Fallo de las bombas venosas
 - a) Parálisis de los músculos
 - b) Inmovilización de partes del cuerpo
 - c) Insuficiencia de las válvulas venosas
- C. Reducción de la resistencia arteriolar
 1. Calor corporal excesivo
 2. Insuficiencia del sistema nervioso simpático
 3. Fármacos vasodilatadores

II. Reducción de las proteínas plasmáticas

- A. Pérdida de proteínas en la orina (síndrome nefrótico)
- B. Pérdida de proteínas de zonas desprovistas de piel
 1. Quemaduras
 2. Heridas
- C. Síntesis insuficiente de proteínas
 1. Hepatopatías (p. ej., cirrosis)
 2. Malnutrición proteica o calórica grave

III. Aumento de la permeabilidad capilar

- A. Reacciones inmunitarias que provocan la liberación de histamina y otros productos inmunitarios
- B. Toxinas
- C. Infecciones bacterianas
- D. Deficiencia de vitaminas, en especial de vitamina C
- E. Isquemia prolongada
- F. Quemaduras

IV. Bloqueo del drenaje linfático

- A. Cáncer
- B. Infecciones (p. ej., nematodos filarias)
- C. Cirugía
- D. Falta o anomalía congénita de vasos linfáticos

Edema causado por insuficiencia cardíaca. Una de las causas más graves y comunes de edema es la insuficiencia cardíaca. En la insuficiencia cardíaca el corazón no bombea la sangre normalmente desde las venas hasta las arterias; esto aumenta la presión venosa y la presión capilar provocando un aumento en la filtración capilar. Además, la presión arterial tiende a reducirse disminuyendo la excreción de sal y agua por los riñones, lo que aumenta el volumen sanguíneo y aumenta aún más la presión hidrostática hasta causar todavía más edema. Además, el flujo sanguíneo a los riñones se reduce en caso de insuficiencia cardíaca, lo que estimula la secreción de renina, lo que aumenta la formación de angiotensina II y la secreción de aldosterona, todo lo cual aumenta la retención de sal y de agua por los riñones. Luego en la insuficiencia cardíaca no tratada, todos estos factores causan juntos un edema extracelular generalizado intenso.

En los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda, pero sin una insuficiencia significativa en el lado derecho del corazón, el lado derecho bombea la sangre con normalidad a los pulmones; pero esta no puede escapar fácilmente de las venas pulmonares hacia el lado izquierdo del corazón, porque esta parte del corazón está muy debilitada. En consecuencia, todas las presiones capilares pulmonares, incluida la presión capilar pulmonar, aumentan por encima de lo normal provocando un edema pulmonar grave y peligroso para la vida. La acumulación de líquido en el pulmón no tratada puede progresar rápidamente, causando la muerte en pocas horas.

Edema causado por una menor excreción renal de sal y agua. Como se comentó antes, la mayor parte del cloruro de sodio añadido a la sangre permanece en el compartimiento extracelular, y sólo pequeñas cantidades entran en las células. Luego, en las nefropatías que reducen la excreción urinaria de sal y agua, se añaden grandes cantidades de cloruro de sodio y de agua al líquido extracelular. La mayor parte de esta sal y agua pasa desde la sangre a los espacios intersticiales, pero parte permanece en la sangre. Los principales efectos son: 1) un aumento generalizado del volumen del líquido intersticial (edema extracelular) y 2) una hipertensión, debida al aumento de volumen, como se explicó en el capítulo 19. Por ejemplo, los niños que sufren una glomerulonefritis aguda, en los que los glomérulos renales están lesionados por inflamación y por tanto no filtran cantidades adecuadas de líquido, presentan un edema extracelular intenso en todo el cuerpo; junto al edema, estos niños suelen presentar una hipertensión grave.

Edema causado por una reducción de las proteínas plasmáticas. Una reducción en la concentración plasmática de las proteínas por una producción insuficiente de la cantidad normal o una pérdida de las proteínas desde el plasma reduce la presión coloidosmótica del plasma. Esto aumenta la filtración capilar en todo el cuerpo y produce edema extracelular.

Una de las causas más importantes de reducción de la concentración de las proteínas plasmáticas es la pérdida de proteínas en la orina en ciertas nefropatías, un trastorno denominado *síndrome nefrótico*. Múltiples tipos de nefropatías pueden lesionar las membranas de los glomérulos

renales haciendo que estas filtren proteínas plasmáticas y permitiendo que grandes cantidades de estas proteínas pasen a la orina. Cuando esta pérdida supera la capacidad del cuerpo de sintetizar proteínas se reduce la concentración plasmática de las mismas. Aparece un edema generalizado intenso cuando la concentración de proteínas plasmáticas es menor de 2,5 g/100 ml.

La *cirrosis hepática* es otro trastorno que reduce la concentración de las proteínas plasmáticas. Cirrosis significa desarrollo de grandes cantidades de tejido fibroso entre las células parenquimatosas hepáticas. Un resultado es el fracaso de estas células para producir suficientes proteínas plasmáticas, lo que reduce la presión coloidosmótica del plasma y provoca un edema generalizado que acompaña a este proceso.

Otra forma en la que la cirrosis hepática causa edema es que la fibrosis hepática comprime a veces el drenaje venoso portal abdominal en su paso por el hígado antes de vaciarse a la circulación general. El bloqueo de este flujo venoso portal de salida aumenta la presión hidrostática capilar en toda la zona digestiva e incrementa aún más la filtración de líquido desde el plasma hacia las zonas intraabdominales. Cuando esto ocurre, los efectos combinados de la menor concentración de proteínas plasmáticas y el aumento de las presiones capilares portales dan lugar a una trasudación de grandes cantidades de líquido y proteínas hacia la cavidad abdominal, un trastorno que se denomina *ascitis*.

Mecanismos de seguridad que normalmente impiden el edema

Aunque muchos trastornos pueden causar edema, habitualmente la anomalía debe ser acentuada antes de que aparezca un edema grave. La razón es que tres mecanismos de seguridad importantes impiden que se acumule un exceso de líquido en los espacios intersticiales: 1) la baja distensibilidad del intersticio cuando la presión del líquido intersticial es negativa; 2) la capacidad del flujo linfático de aumentar 10 a 50 veces, y 3) la reducción de la concentración de las proteínas en el líquido intersticial, lo que reduce la presión coloidosmótica en el líquido intersticial a medida que aumenta la filtración capilar.

Mecanismo de seguridad debido a la baja distensibilidad del intersticio cuando la presión es negativa

En el capítulo 16 señalamos que la presión hidrostática en el líquido intersticial en la mayoría de los tejidos subcutáneos más laxos del cuerpo es ligeramente menor que la presión atmosférica, de unos -3 mmHg de media. Esta ligera aspiración en los tejidos ayuda a mantenerlos juntos. La figura 25-8 muestra la relación aproximada entre diferentes niveles de presión en el líquido intersticial y el volumen de líquido intersticial, extrapolada al ser humano a partir de estudios realizados en animales. Obsérvese en la figura 25-8 que mientras que la presión en el líquido intersticial es negativa, pequeños cambios en el volumen del líquido intersticial se acompañan de cambios relativamente grandes en la presión hidrostática del líquido intersticial. Luego, cuando la presión es negativa, la *distensibilidad* de

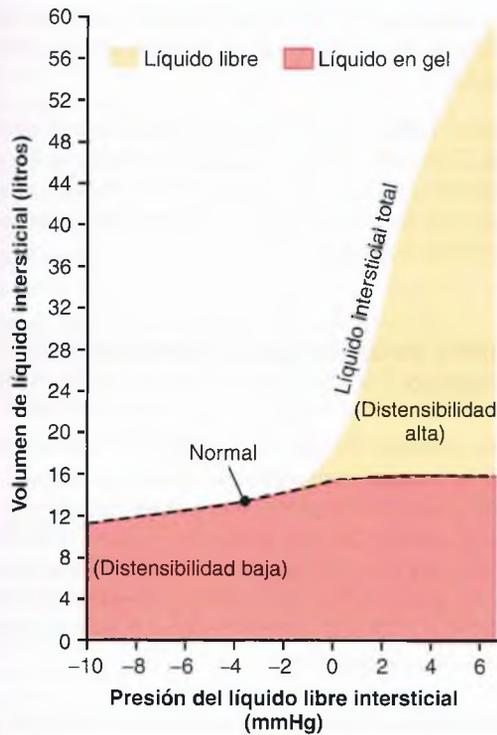


Figura 25-8 Relación entre la presión hidrostática del líquido intersticial y los volúmenes del líquido intersticial, incluidos el volumen total, el volumen de líquido libre y el volumen de líquido en gel, en tejidos laxos como la piel. Obsérvese que hay cantidades significativas de líquido libre cuando la presión del líquido intersticial se hace positiva. (Modificado de Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:527, 1971.)

los tejidos, definida como el cambio de volumen por milímetro de mercurio, es baja.

¿Cómo actúa la baja distensibilidad de los tejidos en las presiones negativas como mecanismo de seguridad frente al edema? Para responder a esta cuestión, recuerde los determinantes de la filtración capilar comentados antes. Cuando la presión hidrostática del líquido intersticial aumenta, este aumento de la presión tiende a oponerse más a la filtración capilar. Luego, mientras la presión hidrostática en el líquido intersticial sea negativa, pequeños aumentos en el volumen del líquido intersticial provocarán aumentos relativamente grandes en la presión hidrostática del líquido intersticial, lo que se opone más a la filtración de líquido hacia los tejidos.

Como la presión hidrostática normal del líquido intersticial es de -3 mmHg, la presión hidrostática en el líquido intersticial debe aumentar unos 3 mmHg antes de que comiencen a acumularse grandes cantidades de líquido en los tejidos. Luego el mecanismo de seguridad contra el edema es un cambio en la presión del líquido intersticial de unos 3 mmHg.

Una vez que la presión en el líquido intersticial sube por encima de los 0 mmHg, la distensibilidad de los tejidos aumenta mucho, lo que permite que se acumulen grandes cantidades de líquido en los tejidos con incrementos adicionales relativamente pequeños en la presión hidrostática del líquido intersticial. Luego, cuando la presión tisular es positiva, este mecanismo de seguridad contra el edema se pierde por el gran aumento de la distensibilidad de los tejidos.

Importancia del gel intersticial para evitar la acumulación de líquido en el intersticio. Obsérvese en la figura 25-8 que en los tejidos normales, con una presión negativa en el líquido intersticial, casi todo el líquido del intersticio está en forma de gel. Es decir, que el líquido está unido en una red de proteoglucanos de manera que casi no hay espacios «libres» con líquido mayores de unas centésimas de micrómetros de diámetro. La importancia del gel es que impide que el líquido fluya fácilmente a través de los tejidos por el impedimento de «la superficie en cepillo» de billones de filamentos de proteoglucanos. Además, cuando la presión en el líquido intersticial se reduce a valores muy negativos, el gel no se contrae mucho porque la red de proteoglucanos ofrece una resistencia elástica a la compresión. Cuando la presión del líquido es negativa, el volumen de líquido intersticial no cambia mucho tanto si el grado de aspiración es sólo de unos pocos milímetros de mercurio de presión negativa o de 10-20 mmHg de presión negativa. En otras palabras, la distensibilidad de los tejidos es muy baja para las presiones negativas.

Por el contrario, cuando la presión en el líquido intersticial aumenta hasta valores positivos de presión, se produce una tremenda acumulación de *líquido libre* en los tejidos. En estos valores de presión, los tejidos son distensibles y permiten que se acumulen grandes cantidades de líquido con incrementos adicionales relativamente pequeños de la presión hidrostática en el líquido intersticial. La mayor parte del líquido extra que se acumula es «líquido libre» porque empuja y separa la superficie en cepillo de filamentos de proteoglucano. Luego el líquido puede fluir libremente a través de los espacios tisulares porque no está en forma de gel. Cuando esto ocurre, se dice que el edema es un *edema con fovea* porque podemos presionar el pulgar contra la zona de tejido y desplazar el líquido de esa zona. Cuando se retira el pulgar, queda una fovea en la piel durante unos segundos hasta que el líquido refluye desde los tejidos vecinos. Este tipo de edema se distingue del *edema sin fovea*, que aparece cuando las células tisulares se hinchan en lugar del intersticio o cuando el líquido que hay en el intersticio se coagula con fibrinógeno de manera que no puede moverse libremente dentro de los espacios tisulares.

Importancia de los filamentos de proteoglucanos como «espaciadores» para las células y para evitar el flujo rápido de líquido en los tejidos. Los filamentos de proteoglucano, junto a las fibrillas de colágeno mucho mayores que hay en los espacios intersticiales, actúan como «espaciadores» entre las células. Los nutrientes y los iones no difunden fácilmente a través de las membranas celulares; sin los espacios adecuados entre las células, estos nutrientes, electrolitos y productos de desecho celulares no podrían intercambiarse rápidamente entre los capilares sanguíneos y las células localizadas a distancia entre sí.

Los filamentos de proteoglucanos también impiden que el líquido fluya con demasiada facilidad a través de los espacios tisulares. Si no fuera por los filamentos de proteoglucanos, el simple acto de levantarse causaría en una persona que grandes cantidades de líquido intersticial fluyeran desde la parte superior del cuerpo hacia la parte inferior. Cuando se acumula demasiado líquido en el intersticio, como ocurre en el edema, este líquido extra crea grandes canales que permiten al líquido fluir con facilidad a través del intersticio.

© Elsevier. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Luego, cuando se produce un edema intenso en las piernas, el líquido del edema puede reducirse tan solo elevando las piernas.

Aunque el líquido no *fluya* fácilmente a través de los tejidos en presencia de filamentos de proteoglicanos compactados, diferentes sustancias dentro del líquido pueden *difundirse* a través de los tejidos con al menos un 95% de la facilidad con que se difunden normalmente. Luego la difusión habitual de nutrientes a las células y la retirada de los productos de desecho de las células no se ven alteradas por los filamentos de proteoglicanos del intersticio.

Aumento del flujo de linfa como mecanismo de seguridad frente al edema

Una función importante del sistema linfático es devolver a la circulación el líquido y las proteínas filtradas de los capilares hacia el intersticio. Sin este retorno continuo de las proteínas y líquido filtrados a la sangre, el volumen plasmático se reduciría rápidamente y aparecería el edema intersticial.

Los linfáticos actúan como mecanismo de seguridad frente al edema porque el flujo de linfa puede aumentar 10-50 veces cuando el líquido comienza a acumularse en los tejidos. Esto permite a los linfáticos transportar grandes cantidades de líquido y proteínas en respuesta a un aumento de la filtración capilar, impidiendo que la presión intersticial aumente a valores positivos. Se ha calculado que el mecanismo de seguridad del aumento del flujo linfático es de unos 7 mmHg.

«Lavado» de las proteínas del líquido intersticial como mecanismo de seguridad frente al edema

A medida que se filtran mayores cantidades de líquido al intersticio, la presión del líquido intersticial aumenta provocando un aumento del flujo de linfa. En la mayoría de los tejidos, la concentración de proteínas del intersticio se reduce a medida que el flujo de linfa aumenta, porque se transportan mayores cantidades de proteínas de las que pueden filtrarse desde los capilares; la razón de esto es que los capilares son relativamente impermeables a las proteínas comparados con los vasos linfáticos. Luego las proteínas son «lavadas» del líquido intersticial a medida que el flujo de linfa aumenta.

Debido a que la presión coloidosmótica del líquido intersticial causada por las proteínas tiende a que el líquido de los capilares se filtre al intersticio, la disminución de las proteínas en el líquido intersticial reduce la fuerza de la filtración a través de los capilares y tiende a evitar una mayor acumulación de líquido. Se calcula que el mecanismo de seguridad debido a este efecto es de unos 7 mmHg.

Resumen de mecanismos de seguridad que impiden el edema

Al reunir a todos los mecanismos de seguridad contra el edema, vemos que:

1. El mecanismo de seguridad causado por la baja distensibilidad tisular cuando la presión es negativa es de unos 3 mmHg.
2. El mecanismo de seguridad causado por un aumento del flujo de linfa es de unos 7 mmHg.

3. El mecanismo de seguridad causado por el lavado de proteínas desde los espacios intersticiales es de unos 7 mmHg.

Luego el mecanismo de seguridad total frente al edema es de unos 17 mmHg. Esto significa que la presión capilar en un tejido periférico podría en teoría aumentar unos 17 mmHg o alrededor del doble del valor normal antes de que se produjera un edema acentuado.

Líquidos en los «espacios virtuales» del cuerpo

Algunos ejemplos de «espacios virtuales» son la cavidad pleural, la cavidad pericárdica, la cavidad peritoneal y las cavidades sinoviales, incluidas las cavidades articulares y las de las bolsas serosas. Casi todos estos espacios virtuales tienen superficies que casi se tocan entre sí, con sólo una capa fina de líquido entre ellas, y las superficies se deslizan entre sí. Para facilitar el deslizamiento, un líquido proteináceo viscoso lubrica las superficies.

El líquido se intercambia entre los capilares y los espacios virtuales. La membrana superficial de un espacio virtual no ofrece una resistencia significativa al paso de líquidos, electrolitos o incluso proteínas, que pueden moverse en uno y otro sentido entre el espacio y el líquido intersticial del tejido que le rodea con relativa facilidad. Luego cada espacio virtual es en realidad un espacio tisular grande. En consecuencia, el líquido en los capilares adyacentes al espacio virtual difunde no sólo al líquido intersticial, sino también al espacio virtual.

Los vasos linfáticos drenan las proteínas de los espacios virtuales. Las proteínas se acumulan en los espacios virtuales debido a que se fugan de los capilares, de manera similar a la acumulación de proteínas en los espacios intersticiales de todo el cuerpo. Las proteínas deben retirarse a través de los linfáticos u otros conductos y volver a la circulación. Cada espacio virtual está conectado directa o indirectamente con los vasos linfáticos. En algunos casos, como en la cavidad pleural y en la cavidad peritoneal, los vasos linfáticos grandes surgen directamente de la propia cavidad.

El líquido de edema en los espacios virtuales se llama «derrame». Cuando aparece un edema en los tejidos subcutáneos adyacentes al espacio virtual, el líquido del edema suele acumularse también en el espacio virtual, y este líquido se llama *derrame*. De este modo, el bloqueo linfático o cualquiera de las muchas anomalías que pueden causar una filtración capilar excesiva pueden dar lugar a un derrame de la misma forma que causa el edema intersticial. La cavidad abdominal tiene una especial tendencia a acumular líquido de derrame, y, en este caso, el derrame se llama *ascitis*. En casos graves pueden acumularse 20 l o más de líquido ascítico.

Los otros espacios virtuales, como la cavidad pleural, la cavidad pericárdica y los espacios articulares, pueden hin-

arse mucho cuando hay un edema generalizado. Además, la lesión o la infección local en cualquiera de las cavidades bloquean a menudo el drenaje linfático y provoca una hinchazón aislada de la cavidad.

La dinámica del intercambio de líquido de la cavidad pleural se expone con detalle en el capítulo 38. Estas dinámicas son representativas también de todos los otros espacios virtuales. Es especialmente interesante que la presión normal del líquido en la mayoría o en todos los espacios virtuales en la situación en que no hay edema es *negativa*, de la misma forma que esta presión es negativa (subatmosférica) en el tejido subcutáneo laxo. Por ejemplo, la presión hidrostática del líquido intersticial es normalmente de -7 a -8 mmHg en la cavidad pleural, de -3 a -5 mmHg en los espacios articulares y de -5 a -6 mmHg en la cavidad pericárdica.

Bibliografía

Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP: The molecular basis of water transport in the brain, *Nat Rev Neurosci* 4:991, 2003.
 Auland K: Why don't our feet swell in the upright position? *News Physiol Sci* 9:214, 1994.
 Cashew AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives, *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Rev* 51:527, 1971.
 Halperin ML, Bohn D: Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology, *Crit Care Clin* 18:249, 2002.
 Hull RP, Goldsmith DJ: Nephrotic syndrome in adults, *British Med J* 336:1185, 2008.
 Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis, *Physiol Rev* 82:673, 2002.
 Lymphatic Filariasis. Centers for Disease Control and Prevention: 2008 <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/lymphaticfilariasis/index.htm>.
 Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008.
 Oliver G, Srinivasan RS: Lymphatic vasculature development: current concepts, *Ann N Y Acad Sci* 1131:75, 2008.
 Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
 Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.
 Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR: Disorders of sodium balance, *Br Med J* 332:702, 2006.
 Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K: Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema, *Ann N Y Acad Sci* 979:94, 2002.
 Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations, *Am J Med* 120 (11 Suppl 1):S1, 2007.

Formación de la orina por los riñones: I. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control



Múltiples funciones del riñón en la homeostasis

La mayoría de las personas saben que los riñones tienen una función importante: eliminar del cuerpo los materiales de desecho que se han ingerido o que ha producido el metabolismo. Una segunda función que es especialmente crítica es controlar el volumen y la composición de los líquidos corporales. En lo que respecta al agua y casi todos los electrolitos del cuerpo, el equilibrio entre los ingresos (debidos a la ingestión y a la producción metabólica) y las salidas (debidas a la excreción o al consumo metabólico) lo mantienen en gran medida los riñones. Esta función reguladora de los riñones mantiene el ambiente interno estable necesario para que las células desempeñen sus diversas actividades.

Los riñones realizan sus funciones más importantes filtrando el plasma y eliminando sustancias del filtrado con una intensidad variable, dependiendo de las necesidades del cuerpo. Finalmente, los riñones «aclaran» las sustancias no deseadas del filtrado (y por tanto del cuerpo) excretándolas a la orina mientras devuelven las sustancias necesarias de nuevo a la sangre.

Aunque este capítulo y los siguientes se centrarán sobre todo en el control de la excreción renal de agua, electrolitos y productos de desecho metabólico, los riñones ejercen numerosas funciones homeostáticas, entre ellas las siguientes:

- Excreción de productos metabólicos de desecho y sustancias químicas extrañas.
- Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico.
- Regulación de la osmolalidad del líquido corporal y de las concentraciones de electrolitos.
- Regulación de la presión arterial.
- Regulación del equilibrio acidobásico.
- Secreción, metabolismo y excreción de hormonas.
- Gluconeogenia.

Excreción de productos metabólicos de desecho, sustancias químicas extrañas, fármacos y metabolitos de hormonas. Los riñones son los principales medios de eliminación de los productos de desecho del metabolismo que ya

no necesita el cuerpo. Estos productos son la *urea* (del metabolismo de los aminoácidos), la *creatinina* (de la creatina muscular), el *ácido úrico* (de los ácidos nucleicos), los *productos finales del metabolismo de la hemoglobina* (como la bilirrubina) y los *metabolitos de varias hormonas*. Estos productos de desecho deben eliminarse del cuerpo tan rápidamente como se producen. Los riñones también eliminan la mayoría de las toxinas y otras sustancias extrañas que el cuerpo produce o ingiere, como los pesticidas, los fármacos y los aditivos alimentarios.

Regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico. Para el mantenimiento de la homeostasis, la excreción de agua y electrolitos debe corresponderse de forma precisa con su ingreso. Si los ingresos superan a la excreción, la cantidad de esa sustancia en el cuerpo aumentará. Si la ingestión es menor que la excreción, la cantidad de esa sustancia en el cuerpo se reducirá.

La ingestión de agua y de muchos electrolitos está gobernada sobre todo por los hábitos de bebida y comida de la persona, y los riñones deben ajustar su excreción a su ingestión. La figura 26-1 muestra la respuesta de los riñones a un incremento brusco de 10 veces de la ingestión de sodio, desde un valor bajo de 30 mEq/día a un valor alto de 300 mEq/día. En los 2 a 3 días siguientes del aumento de la ingestión de sodio, la excreción renal también aumenta hasta alrededor de 300 mEq/día, de manera que se restablece el equilibrio entre la ingestión y la salida. Pero durante la adaptación renal en esos 2 a 3 días a la elevada ingestión de sodio se produce una acumulación modesta de sodio que incrementa ligeramente el volumen de líquido extracelular y desencadena cambios hormonales y otras respuestas compensadoras que indican a los riñones que aumenten la excreción de sodio.

La capacidad de los riñones de alterar la excreción de sodio en respuesta a los cambios en su ingestión es enorme. Estudios experimentales han demostrado que, en muchas personas, la ingestión de sodio puede aumentarse a 1.500 mEq/día (más de 10 veces con respecto a lo normal) o reducirse a 10 mEq/día (menos de una décima parte de lo normal) con cambios relativamente pequeños en el volumen de líquido extracelular o en la concentración plasmática de sodio. Esto es también cierto para el agua y la mayoría de los demás electrolitos, como los iones cloro, potasio, calcio, hidrógeno, magnesio y fosfato. En los siguientes capítulos expondremos los mecanismos específicos que permiten a los riñones realizar estas proezas asombrosas de la homeostasis.

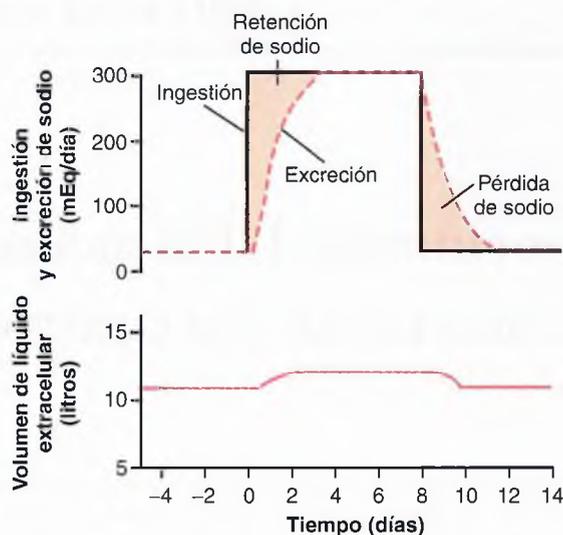


Figura 26-1 Efecto de aumentar la ingestión de sodio 10 veces (de 30 a 300 mEq/día) sobre la excreción urinaria de sodio y el volumen de líquido extracelular. Las zonas sombreadas representan la retención o la pérdida netas de sodio, determinadas por la diferencia entre la ingestión de sodio y su excreción.

Regulación de la presión arterial. Como se comentó en el capítulo 19, los riñones desempeñan una función dominante en la regulación a largo plazo de la presión arterial al excretar cantidades variables de sodio y agua. Los riñones también contribuyen a la regulación a corto plazo de la presión arterial mediante la secreción de hormonas y factores o sustancias vasoactivos, como la *renina*, que dan lugar a la formación de productos vasoactivos (p. ej., la angiotensina II).

Regulación del equilibrio acidobásico. Los riñones contribuyen a la regulación acidobásica junto a los pulmones y los amortiguadores del líquido corporal mediante la excreción de ácidos y la regulación de los depósitos de amortiguadores en el líquido corporal. Los riñones son los únicos medios de eliminar ciertos tipos de ácidos, como el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico, que genera el metabolismo de las proteínas.

Regulación de la producción de eritrocitos. Los riñones secretan *eritropoyetina*, que estimula la producción de eritrocitos por *células madre hematopoyéticas* en la médula ósea, como se expone en el capítulo 32. Un estímulo importante para la secreción de eritropoyetina por los riñones es la *hipoxia*. Los riñones son responsables normalmente de la mayor parte de la eritropoyetina secretada a la circulación. En las personas con una nefropatía grave o en los que se han extirpado los riñones y están en hemodiálisis, aparece una anemia grave debido a la menor producción de eritropoyetina.

Regulación de la producción de 1,25-dihidroxitamina D_3 . Los riñones producen la forma activa de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D_3 (*calcitriol*), mediante la hidroxilación de esta vitamina en la posición «número 1». Calcitriol es esencial para el depósito normal del calcio en el hueso y la

reabsorción del calcio en el aparato digestivo. Como se expuso en el capítulo 79, calcitriol desempeña una función importante en la regulación del calcio y del potasio.

Síntesis de glucosa. Los riñones sintetizan glucosa a partir de los aminoácidos y otros precursores durante el ayuno prolongado, un proceso denominado *gluconeogénesis*. La capacidad de los riñones de añadir glucosa a la sangre durante períodos prolongados de ayuno rivaliza con la del hígado.

En las nefropatías crónicas o en la insuficiencia renal aguda, estas funciones homeostáticas se interrumpen y aparecen con rapidez anomalías intensas en los volúmenes del líquido corporal y en su composición. Ante una insuficiencia renal completa se acumulan en el cuerpo suficiente potasio, ácidos, líquido y otras sustancias como para causar la muerte en unos días, a no ser que se inicien intervenciones clínicas como la hemodiálisis para restablecer, al menos parcialmente, los equilibrios de los líquidos y los electrolitos corporales.

Anatomía fisiológica de los riñones

Organización general de los riñones y de la vía urinaria

Los riñones se disponen en la pared posterior del abdomen, fuera de la cavidad peritoneal (fig. 26-2). Cada riñón de un ser humano adulto normal pesa unos 150 g y tiene el tamaño aproximado de un puño cerrado. La cara medial de cada riñón contiene una región con una muesca, llamada *hilio*, por la que pasan la arteria y vena renales, los linfáticos, la innervación y el uréter, que transporta la orina final desde el riñón hasta la vejiga, donde se almacena hasta que se vacía. El riñón está rodeado de una *cápsula* fibrosa y tensa que protege sus estructuras internas delicadas.

Si se cortan los riñones de arriba abajo, las dos regiones principales que pueden verse son la *corteza* externa y las regiones internas de la *médula*. La médula se divide en 8-10 masas de tejido en forma de cono llamadas *pirámides renales*. La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y la médula y termina en la *papila*, que se proyecta en el espacio de la *pelvis renal*, una continuación en forma de abanico de la porción superior del uréter. El borde externo de la pelvis se divide en bolsas abiertas, llamadas *cálices mayores*, que se extienden hacia abajo y se dividen en los *cálices menores*, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. Las paredes de los cálices, la pelvis y el uréter contienen elementos contráctiles que empujan la orina hacia la *vejiga*, donde se almacena hasta que se vacía en la *micción*, que se comenta más adelante en este capítulo.

Irrigación renal

El riego sanguíneo de los dos riñones es normalmente de alrededor del 22% del gasto cardíaco, o 1.100 ml/min. La arteria renal entra en el riñón a través del hilio y después se ramifica progresivamente hasta formar las *arterias interlobulares*, las *arterias arciformes*, las *arterias interlobulillares* (también denominadas *arterias radiales*) y las *arteriolas aferentes*, que acaban en los *capilares glomerulares*, donde se filtran grandes cantidades de líquido y solutos (excepto las

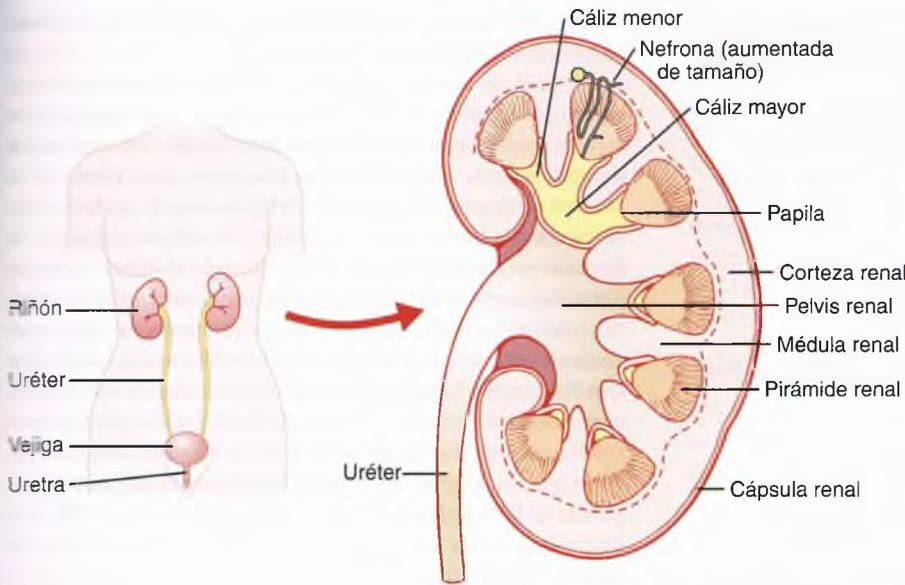


Figura 26-2 Organización general de los riñones y del sistema urinario.

proteínas plasmáticas) para comenzar la formación de orina (fig. 26-3). Los extremos distales de los capilares de cada glomérulo coalescen hasta formar la *arteriola eferente*, que llega a la segunda red capilar, los *capilares peritubulares*, que rodean a los túbulos renales.

La circulación renal tiene la particularidad de contar con dos lechos capilares, los capilares glomerulares y los peritubulares, que están dispuestos en serie y están separados por las arteriolas eferentes, que ayudan a regular la presión hidrostática en los dos grupos de capilares. La presión hidrostática alta

en los capilares glomerulares (de unos 60 mmHg) da lugar a una filtración rápida, mientras que una presión hidrostática mucho menor en los capilares peritubulares (de unos 13 mmHg) permite una reabsorción rápida de líquido. Al ajustar la resistencia de las arteriolas aferente y eferente, los riñones pueden regular la presión hidrostática en los capilares glomerulares y peritubulares, cambiando el filtrado glomerular, la reabsorción tubular o ambas en respuesta a las demandas homeostáticas del cuerpo.

Los capilares peritubulares se vacían en los vasos del sistema venoso, que discurren paralelos a los vasos arteriolares. Los vasos sanguíneos del sistema venoso forman progresivamente la *vena interlobulillar*, la *vena arciforme*, la *vena interlobular* y la *vena renal*, que deja el riñón junto a la arteria renal y el uréter.

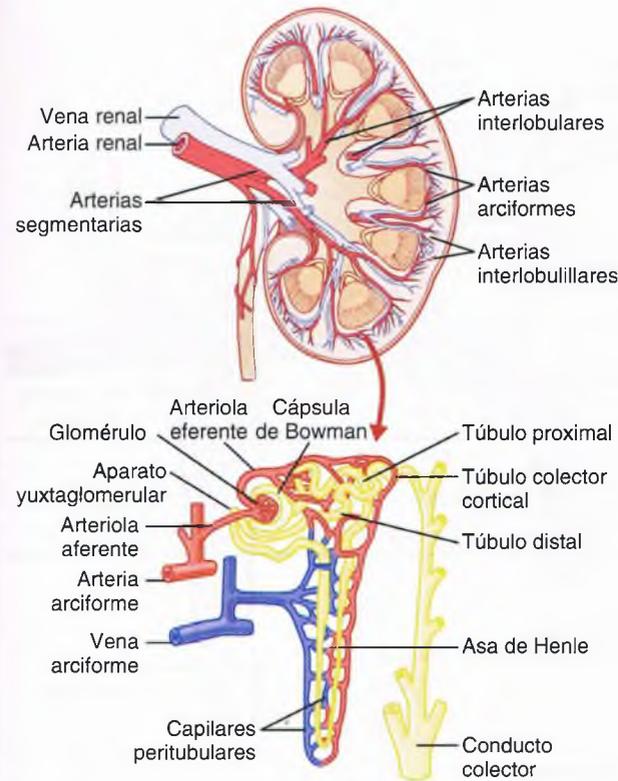


Figura 26-3 Sección de riñón humano que muestra los principales vasos que aportan el riego sanguíneo al riñón y esquema de la microcirculación de cada nefrona.

La nefrona es la unidad funcional del riñón

Cada riñón en el ser humano contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 de *nefronas*, cada una capaz de formar orina. El riñón no puede regenerar nefronas nuevas. Por tanto, en la lesión, la enfermedad o el envejecimiento normal renal, hay una reducción gradual del número de nefronas. Después de los 40 años, el número de nefronas funcionantes suele reducirse alrededor de un 10% cada 10 años de forma que a los 80 años muchas personas tienen un 40% menos de nefronas funcionantes que a los 40. Esta pérdida no pone en peligro la vida porque los cambios adaptativos en el resto de las nefronas les permiten excretar las cantidades adecuadas de agua, electrolitos y productos de desecho, como se comenta en el capítulo 31.

Cada nefrona contiene: 1) un penacho de capilares glomerulares llamado *glomérulo*, por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre, y 2) un *túbulo* largo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su camino a la pelvis del riñón (v. fig. 26-3).

El glomérulo contiene una red de capilares glomerulares que se ramifican y anastomosan que, comparados con otros capilares, tienen una presión hidrostática alta (de unos 60 mmHg). Los capilares glomerulares están revestidos de células epiteliales y todo el glomérulo está cubierto por la *cápsula de Bowman*.

© FLSFV/ILR. Fotocopiar sin autorización es un delito.

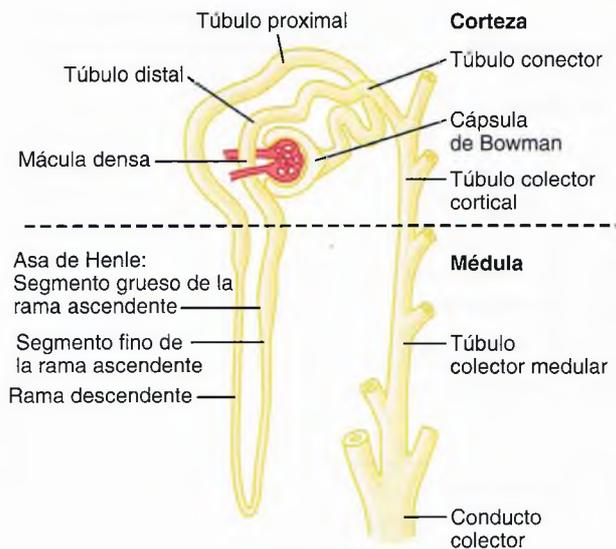


Figura 26-4 Segmentos tubulares básicos de la nefrona. Las longitudes relativas de los diferentes segmentos tubulares no se dibujan a escala.

El líquido filtrado desde los capilares glomerulares circula hacia la cápsula de Bowman y después al *túbulo proximal*, que se encuentra en la corteza del riñón (fig. 26-4). Desde el túbulo proximal, el líquido fluye hacia el *asa de Henle*, que desciende hasta la médula renal. Cada asa consta de una *rama descendente* y otra *ascendente*. Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendente son muy finas y por tanto se denominan *segmento fino de la asa de Henle*. Después de que la rama ascendente del asa ha

vuelto a la corteza, su pared se engruesa mucho y se denomina *segmento grueso de la asa ascendente*.

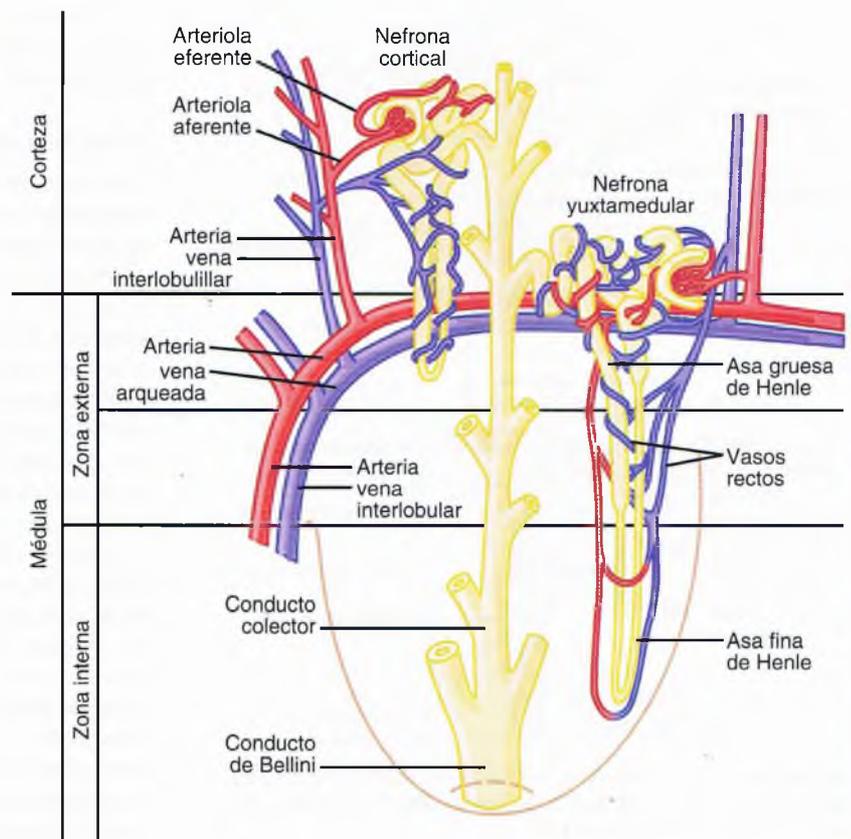
Al final de la rama ascendente gruesa hay un segmento corto, que tiene en su pared una placa de células epiteliales especializadas conocida como *mácula densa*. Como diremos más adelante, la mácula densa es importante para controlar la función de la nefrona. Más allá de la mácula densa el líquido entra en el *túbulo distal*, que, como el túbulo proximal, se dispone en la corteza renal. A este le sigue el *túbulo conector* y el *túbulo colector cortical*, que conduce al *conducto colector cortical*. Las partes iniciales de 8 a 10 conductos colectores corticales se unen para formar un solo conducto colector mayor que discurre hacia abajo al interior de la médula y se convierte en el *conducto colector medular*. Los conductos colectores se funden para formar progresivamente conductos cada vez mayores que finalmente se vacían en la pelvis renal a través de las *papilas renales*. En cada riñón hay unos 250 conductos colectores muy grandes y cada uno recoge la orina de unas 4.000 nefronas.

Diferencias regionales en la estructura de la nefrona: nefronas corticales y yuxtamedulares.

Aunque cada nefrona tiene todos los componentes descritos antes, hay algunas diferencias dependiendo de la profundidad a la que esté la nefrona dentro de la masa renal. Aquellas nefronas que tienen glomerulos localizados en la corteza externa se denominan *nefronas corticales*; tienen asas de Henle cortas que penetran sólo una distancia corta en la médula (fig. 26-5).

Alrededor del 20-30% de las nefronas tienen glomerulos que se disponen en la profundidad de la corteza renal cerca de la médula y se denominan *nefronas yuxtamedulares*. Estas

Figura 26-5 Esquema de las relaciones existentes entre los vasos sanguíneos y las estructuras tubulares y las diferencias entre las nefronas corticales y yuxtamedulares.



nefronas tienen asas de Henle grandes que discurren hasta la médula, en algunos casos con un recorrido completamente intramedular hasta desembocar en las papilas renales.

Las estructuras vasculares que irrigan las nefronas yuxtamedulares también difieren de las que irrigan las nefronas corticales. En las nefronas corticales todo el sistema tubular está rodeado de una red extensa de capilares peritubulares. En las nefronas yuxtamedulares, las arteriolas eferentes largas se extienden desde los glomérulos hasta la médula externa y después se dividen en capilares peritubulares especializados, llamados *vasos rectos*, que se extienden hasta la médula al lado de las asas de Henle. Como las asas de Henle, los vasos rectos vuelven a la corteza y se vacían en las venas corticales. Esta red especializada de capilares en la médula desempeña una función esencial en la formación de una orina concentrada y se analiza en el capítulo 28.

Micción

La micción es el proceso mediante el cual la vejiga urinaria se vacía cuando está llena. Se realiza en dos pasos. Primero, la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes aumenta por encima de un umbral; esto desencadena el segundo paso, que es un reflejo nervioso, llamado *reflejo miccional*, que vacía la vejiga o, si esto falla, provoca al menos un deseo de orinar. Aunque el reflejo miccional es un reflejo medular autónomo, centros presentes en la corteza cerebral o en el tronco del encéfalo pueden inhibirlo o facilitararlo.

Anatomía fisiológica de la vejiga

La vejiga urinaria, que se muestra en la figura 26-6, es una cámara de músculo liso compuesta de dos partes principales: 1) el *cuerpo*, que es la principal parte de la vejiga en la que se acumula la orina, y 2) el *cuello*, que es una extensión en forma de abanico del cuerpo, que pasa en sentido inferior y anterior hasta el triángulo urogenital y se conecta con la uretra. La parte inferior del cuello de la vejiga también se llama *uretra posterior* por su relación con la uretra.

El músculo liso de la vejiga se llama *músculo detrusor*. Sus fibras musculares se extienden en todas las direcciones y, cuando se contraen, pueden aumentar la presión en la vejiga hasta 40-60 mmHg. Luego la *contracción del músculo detrusor es un paso importante en el vaciamiento de la vejiga*. Las células musculares lisas del músculo detrusor se fusionan entre sí de manera que existen vías eléctricas de baja resistencia de una célula muscular a otra. De este modo un potencial de acción puede propagarse a través del músculo detrusor, desde una célula muscular a la siguiente, para provocar la contracción de toda la vejiga a la vez.

En la pared posterior de la vejiga, inmediatamente por encima del cuello de la vejiga, hay una pequeña zona triangular llamada *trígono*. En la parte más inferior del vértice del trígono, el cuello de la vejiga se abre en la *uretra posterior*, y los dos uréteres entran en la vejiga en los ángulos más superiores del trígono. El trígono puede identificarse por el hecho de que su *mucosa*, el recubrimiento interno de la vejiga, es lisa, al contrario que el resto de la mucosa vesical, que está plegada y forma *arrugas*.

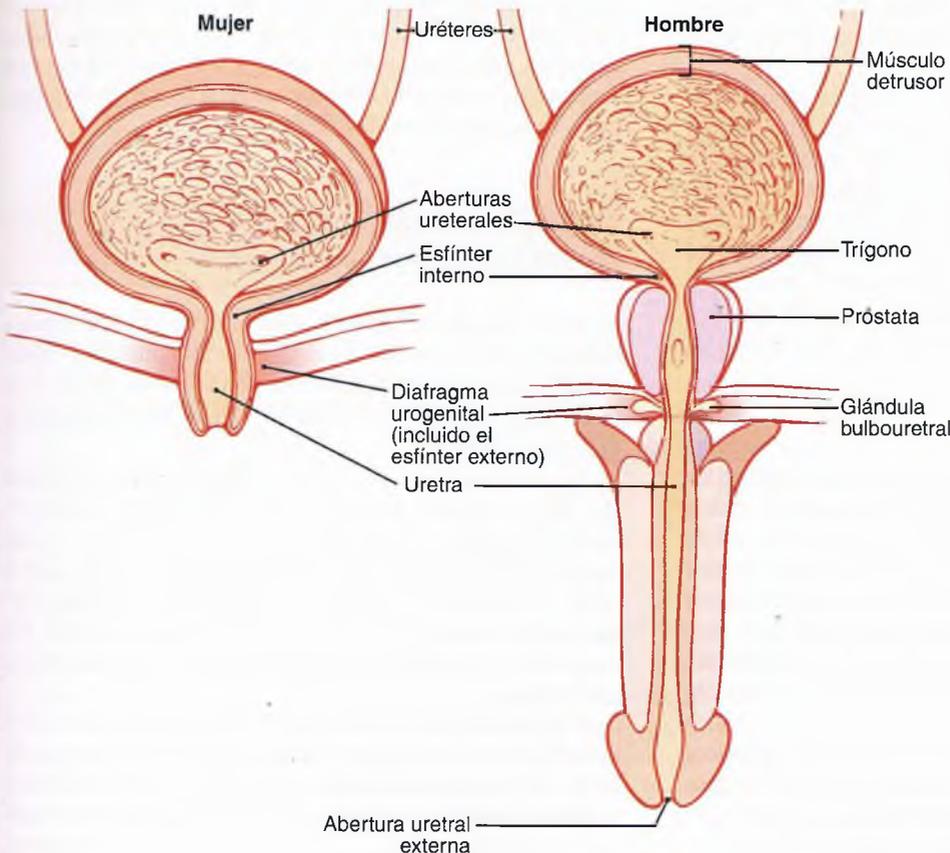
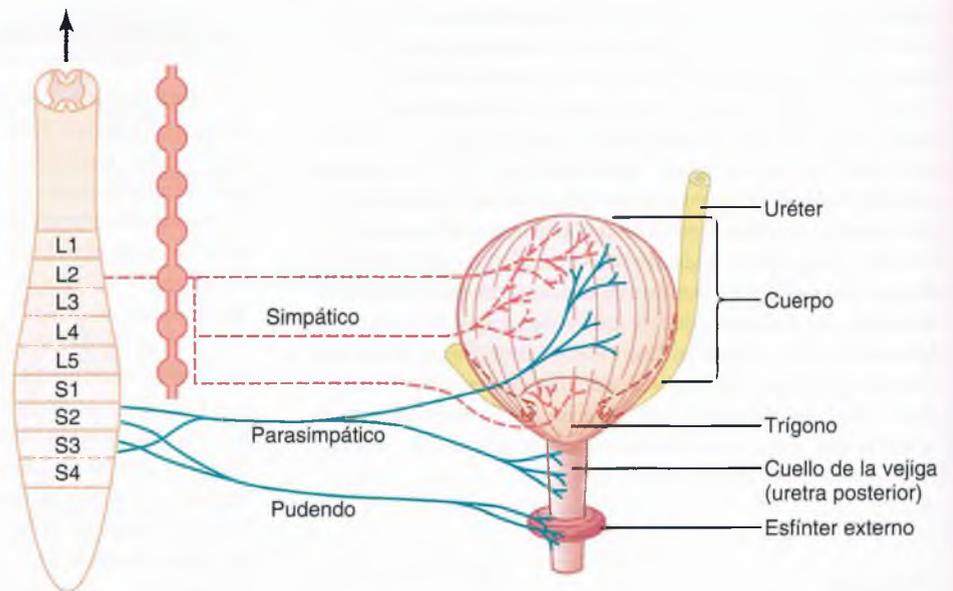


Figura 26-6 Anatomía de la vejiga urinaria en hombres y mujeres.

Figura 26-7 Inervación de la vejiga urinaria.



Cada uréter, en su entrada en la vejiga, discurre en sentido oblicuo a través del músculo detrusor y después pasa otros 1-2 cm por debajo de la mucosa vesical antes de vaciarse en la vejiga.

El cuello de la vejiga (uretra posterior) tiene 2 a 3 cm de longitud, y su pared está compuesta del músculo detrusor entrelazado con una gran cantidad de tejido elástico. El músculo en esta zona se llama *esfínter interno*. Su tono natural mantiene normalmente el cuello de la vejiga y la uretra posterior vacías de orina y, por tanto, impide el vaciamiento de la vejiga hasta que la presión en la parte principal de la vejiga aumenta por encima de un umbral crítico.

Más allá de la uretra posterior, la uretra atraviesa el *diafragma urogenital*, que contiene una capa de músculo llamada *esfínter externo* de la vejiga. Este músculo es un músculo esquelético voluntario, al contrario que el músculo del cuerpo de la vejiga y del cuello de la vejiga, que es totalmente músculo liso. El músculo del esfínter externo está bajo un control voluntario del sistema nervioso y puede usarse para impedir conscientemente la micción incluso cuando los controles involuntarios intentan vaciar la vejiga.

Inervación de la vejiga

La principal inervación nerviosa de la vejiga es a través de los *nervios pélvicos*, que conectan con la médula espinal a través del *plexo sacro*, sobre todo los segmentos S2 y S3 (fig. 26-7). En los nervios pélvicos discurren *fibras nerviosas sensitivas* y *motoras*. Las fibras sensitivas detectan el grado de distensión de la pared de la vejiga. Las señales de distensión de la uretra posterior son especialmente fuertes y son responsables sobre todo de iniciar los reflejos que provocan el vaciado de la vejiga.

Los nervios motores transmitidos en los nervios pélvicos son *fibras parasimpáticas*. Estas terminan en las células ganglionares localizadas en la pared de la vejiga. Después, nervios posganglionares cortos inervan el músculo detrusor.

Además de los nervios pélvicos, otros dos tipos de inervación son importantes para la función vesical. Los más importantes son las *fibras motoras esqueléticas* que llegan a través del *nervio pudendo* hasta el esfínter vesical externo. Se trata de *fibras nerviosas somáticas* que inervan y controlan el músculo esquelético voluntario del esfínter. Además, la vejiga recibe la *inervación simpática* de la cadena simpática a través de los *nervios hipogástricos*, que conectan sobre todo con el segmento L2 de la médula espinal. Estas fibras simpáticas estimulan principalmente los vasos sanguíneos y tienen poco que ver con la contracción de la vejiga. Algunas fibras nerviosas sensitivas también pasan a través de los nervios simpáticos y pueden ser importantes en la sensación de plenitud y, en algunos pacientes, de dolor.

Transporte de orina desde el riñón hasta los uréteres y la vejiga

La orina que sale de la vejiga tiene prácticamente la misma composición que el líquido que fluye de los conductos colectores; no hay cambios significativos en la composición de la orina en su camino a través de los cálices renales hasta los uréteres y la vejiga.

La orina que fluye desde los conductos colectores hacia los cálices renales estira los cálices e incrementa su actividad de marcapasos intrínseca, lo que a su vez inicia las contracciones peristálticas que se propagan a la pelvis renal y después a lo largo de la longitud del uréter, forzando así la orina desde la pelvis renal hacia la vejiga. En los adultos, los uréteres tienen normalmente de 25 a 35 cm de longitud.

Las paredes de los uréteres contienen músculo liso y están inervadas por nervios simpáticos y parasimpáticos, así como por un plexo intramural de neuronas y fibras nerviosas que se extiende a lo largo de toda la longitud de los uréteres. Igual que sucede con otros músculos lisos viscerales,

Las contracciones peristálticas en el uréter se potencian con la estimulación parasimpática y se inhiben con la estimulación simpática.

Los uréteres entran en la vejiga a través del músculo detrusor en la región del trigono vesical, como se muestra en la figura 26-6. Los uréteres discurren normalmente en sentido oblicuo durante varios centímetros a través de la pared vesical. El tono normal del músculo detrusor en la pared de la vejiga tiende a comprimir el uréter, lo que impide el reflujo (reflujo) de orina desde la vejiga cuando la presión aumenta en ella durante la micción o la compresión de la vejiga. Cada onda peristáltica a lo largo del uréter aumenta la presión dentro del uréter de manera que la región que atraviesa la pared de la vejiga se abre y permite a la orina fluir hacia la vejiga.

En algunas personas, la distancia que el uréter discurre a través de la pared vesical es menor de lo normal, de manera que la contracción de la vejiga durante la micción no siempre ocluye completamente el uréter. Como resultado, se impulsa hacia atrás parte de la orina de la vejiga hasta los uréteres, un trastorno que se conoce como *reflujo vesicoureteral*. Este reflujo puede aumentar el tamaño de los uréteres y, si es intenso, puede aumentar la presión en los cálices y las estructuras renales de la médula, provocando lesiones en estas regiones.

Sensación de dolor en los uréteres y reflejo ureterorrenal. Los uréteres reciben una buena inervación de fibras nerviosas del dolor. Cuando un uréter se bloquea (p. ej., por un cálculo ureteral), se produce una constricción refleja intensa acompañada de un dolor intenso. Además, los impulsos dolorosos provocan un reflejo simpático hacia el riñón que contrae las arteriolas renales, lo que reduce la producción renal de orina. Este efecto se llama *reflejo ureterorrenal* y es importante para evitar un flujo excesivo de líquido hacia la pelvis de un riñón con un uréter obstruido.

Llenado de la vejiga y tono de la pared vesical; la cistometrografía

La figura 26-8 muestra los cambios aproximados en la presión intravesical a medida que la vejiga se llena de orina. Cuando no hay orina en la vejiga, la presión intravesical es aproximadamente de 0, pero cuando se han acumulado 30-50 ml de orina, la presión aumenta a 5-10 cm de agua. Puede recogerse una cantidad adicional (200-300 ml) de orina con sólo pequeños aumentos adicionales de la presión; este nivel constante de presión se debe al tono intrínseco de la propia pared de la vejiga. Por encima de los 300-400 ml, la acumulación de orina en la vejiga provoca un aumento rápido de la presión.

Sobrepuestos a los cambios de la presión tónica durante el llenado de la vejiga están los incrementos agudos periódicos de la presión que duran desde unos segundos a más de 1 min. Los valores máximos de presión pueden aumentar desde sólo unos centímetros de agua a más de 100 cm de agua. Estas presiones máximas se denominan *ondas de micción* en la cistometrografía y se deben al reflejo miccional.

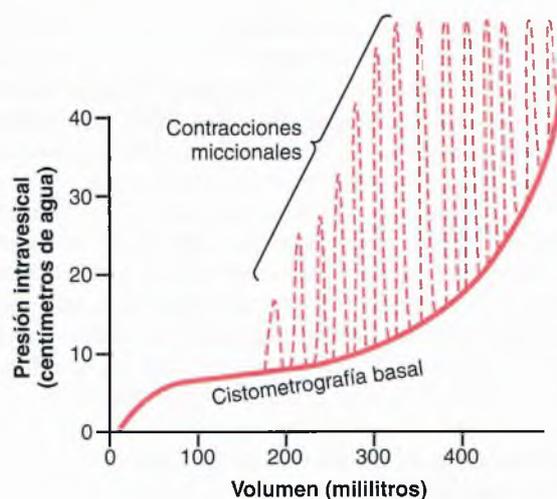


Figura 26-8 Cistometrografía normal que muestra también ondas de presión agudas (*picos en línea discontinua*) causadas por los reflejos miccionales.

Reflejo miccional

Remitiéndonos de nuevo a la figura 26-8, podemos ver que a medida que se llena la vejiga empiezan a aparecer muchas *contracciones miccionales* superpuestas, como se muestra en los picos en línea discontinua. Estas se deben al reflejo de distensión iniciado por los *receptores sensitivos de distensión* en la pared de la vejiga, en especial por los receptores situados en la uretra posterior cuando esta zona comienza a llenarse de orina a presiones vesicales altas. Las señales sensitivas de los receptores de distensión vesicales se conducen a los segmentos sacros de la médula a través de los *nervios pélvicos* y después vuelven de nuevo a la vejiga a través de las *fibras nerviosas parasimpáticas* a través de estos mismos nervios.

Cuando la vejiga está sólo parcialmente llena, estas contracciones miccionales suelen relajarse espontáneamente tras una fracción de minuto, el músculo detrusor deja de contraerse y la presión vuelve a su valor basal. A medida que la vejiga continúa llenándose, los reflejos miccionales se hacen más frecuentes y provocan contracciones mayores del músculo detrusor.

Una vez que comienza el reflejo miccional, este es «autorregenerativo». Es decir, que la contracción inicial de la vejiga activa los receptores de distensión que causan un mayor incremento en los impulsos sensitivos que van desde la vejiga y la uretra posterior, lo que aumenta más la contracción refleja de la vejiga; después el ciclo se repite una y otra vez hasta que la vejiga alcanza un grado fuerte de contracción. Después de algunos segundos a más de 1 min, el reflejo autorregenerativo comienza a cansarse y el ciclo regenerativo del reflejo miccional cesa, lo que permite relajarse a la vejiga.

De este modo el reflejo miccional es un solo ciclo completo de: 1) aumento rápido y progresivo de la presión, 2) un período de presión mantenida y 3) un retorno de la presión al tono basal de la vejiga. Una vez que se ha

producido el reflejo miccional pero no se ha vaciado la vejiga, los elementos nerviosos de este reflejo suelen permanecer en un estado de inhibición durante unos minutos a 1 h o más debido a que aparece otro reflejo miccional. A medida que la vejiga se llena más y más, los reflejos miccionales son más y más frecuentes y poderosos.

Una vez que el reflejo miccional es lo suficientemente poderoso, provoca otro reflejo, que pasa a través de los *nervios pudendos* hasta el *esfínter externo* para inhibirlo. Si esta inhibición es más potente en el encéfalo que las señales constrictoras voluntarias al esfínter externo, se produce la micción. Si no, la micción no se produce hasta que la vejiga se llena más y el reflejo miccional se hace más potente.

Facilitación o inhibición de la micción por el encéfalo

El reflejo miccional es un reflejo medular autónomo, pero centros encefálicos pueden inhibirlo o facilitarlo. Estos centros son: 1) *centros facilitadores e inhibidores potentes situados en el tronco del encéfalo, sobre todo en la protuberancia*, y 2) varios *centros localizados en la corteza cerebral* que son sobre todo inhibidores, pero pueden hacerse excitadores.

El reflejo miccional es la causa básica de la micción, pero los centros superiores ejercen normalmente un control final sobre la micción como sigue:

1. Los centros superiores mantienen el reflejo miccional parcialmente inhibido, excepto cuando se desea la micción.
2. Los centros superiores pueden impedir la micción, incluso aunque se produzca el reflejo miccional, mediante una contracción tónica del esfínter vesical externo hasta que se presente un momento adecuado.
3. Cuando es el momento de la micción, los centros corticales pueden facilitar que los centros de la micción sacros ayuden a iniciar el reflejo miccional y al mismo tiempo inhibir el esfínter urinario externo para que la micción pueda tener lugar.

La *micción voluntaria* suele iniciarse de la siguiente forma. En primer lugar, una persona contrae voluntariamente los músculos abdominales, lo que aumenta la presión en la vejiga y permite entrar una cantidad extra de orina en el cuello de la vejiga y en la uretra posterior bajo presión, lo que estira sus paredes. Esto estimula los receptores de distensión, lo que excita el reflejo miccional y a la vez inhibe el esfínter uretral externo. Habitualmente se vaciará toda la orina dejando raramente más de 5-10 ml en la vejiga.

Anomalías de la micción

La vejiga atónica y la incontinencia debidas a la destrucción de las fibras nerviosas sensitivas. La contracción refleja miccional no puede tener lugar si se destruyen las fibras nerviosas sensitivas que van de la vejiga a la médula espinal, lo que impide la transmisión de las señales de distensión de la vejiga. Cuando esto ocurre, una persona pierde el control vesical, a pesar de unas fibras aferentes intactas desde la médula hasta la vejiga y de unas conexiones neurógenas intactas dentro del encéfalo. En lugar

de vaciarse periódicamente, la vejiga se llena al máximo y unas pocas gotas rebosan a la vez a través de la uretra. A esto se le denomina *incontinencia por rebosamiento*.

Una causa común de vejiga atónica es la lesión por aplastamiento en la región sacra de la médula espinal. Ciertas enfermedades pueden también lesionar las raíces nerviosas dorsales que entran en la médula espinal. Por ejemplo, la sífilis puede causar una fibrosis constrictiva alrededor de las fibras de las raíces dorsales, destruyéndolas. Este trastorno se denomina *tabes dorsal*, y al trastorno vesical resultante se le denomina *vejiga tabética*.

Vejiga automática debida a una lesión de la médula espinal por encima de la región sacra. Si la médula espinal se lesiona por encima de la región sacra, pero los segmentos medulares sacros continúan intactos, todavía pueden aparecer reflejos miccionales típicos. Pero ya no están controlados por el encéfalo. Durante los primeros días a varias semanas posteriores a la lesión, los reflejos miccionales están suprimidos por el estado de «shock espinal» causado por la pérdida brusca de impulsos facilitadores procedentes del tronco del encéfalo y del cerebro. Pero si la vejiga se vacía periódicamente mediante sondaje para evitar la lesión vesical producida por su distensión excesiva, la excitabilidad del reflejo miccional aumenta gradualmente hasta que vuelven los reflejos miccionales típicos; entonces se produce un vaciamiento (no anunciado) de la vejiga.

Algunos pacientes pueden todavía controlar la micción en este trastorno estimulando la piel (rascado y pinzado) de la región genital, lo que a veces desencadena un reflejo miccional.

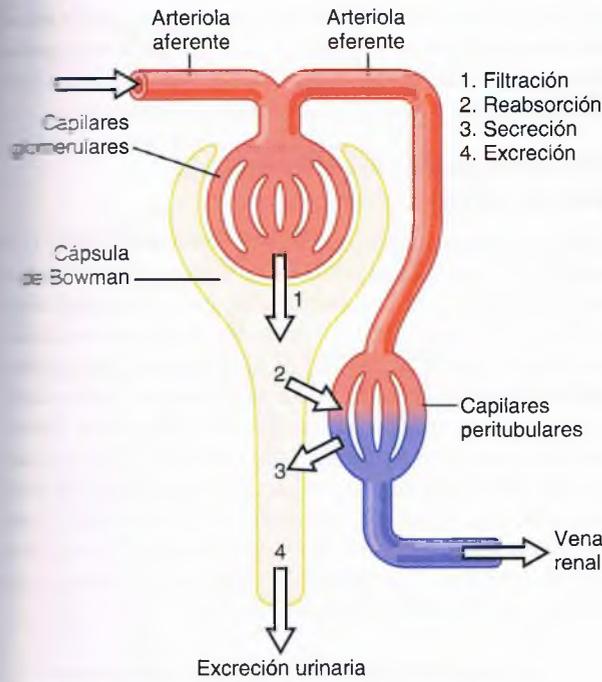
Vejiga neurógena sin inhibición debida a la falta de señales inhibitorias del encéfalo. Otra anomalía de la micción es la también conocida como vejiga neurógena sin inhibición, que da lugar a una micción frecuente y relativamente incontrolada. Este trastorno se debe a una lesión parcial de la médula espinal o del tronco del encéfalo que interrumpe la mayoría de las señales inhibitorias. Los impulsos facilitadores pasan continuamente hacia la médula y mantienen los centros sacros tan excitables que incluso una pequeña cantidad de orina desencadena un reflejo miccional incontrolable, lo que da lugar a una micción frecuente.

La formación de orina es resultado del filtrado glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular

La intensidad con la que se excretan diferentes sustancias en la orina representa la suma de tres procesos renales, que se muestran en la figura 26-9: 1) la filtración glomerular; 2) la reabsorción de sustancias de los túbulos renales hacia la sangre, y 3) la secreción de sustancias desde la sangre hacia los túbulos renales. De forma matemática se expresa:

$$\text{Velocidad de excreción urinaria} = \text{Velocidad de filtración} - \text{Velocidad de reabsorción} + \text{Velocidad de secreción}$$

La formación de orina comienza cuando una gran cantidad de líquido que casi no dispone de proteínas se filtra desde los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman. La



$$\text{Excreción} = \text{Filtración} - \text{Reabsorción} + \text{Secreción}$$

Figura 26-9 Procesos básicos del riñón que determinan la composición de la orina. La excreción urinaria de una sustancia es igual a la intensidad con que la sustancia se filtra menos la intensidad con la que se reabsorbe más la intensidad con que se secreta desde la sangre capilar peritubular hacia los túbulos.

mayor parte de las sustancias del plasma, excepto las proteínas, se filtran libremente, de manera que su concentración en el filtrado glomerular de la cápsula de Bowman es casi la misma que en el plasma. A medida que el líquido abandona la cápsula de Bowman y pasa a través de los túbulos, se modifica por la reabsorción de agua y solutos específicos de nuevo hacia la sangre o por la secreción de otras sustancias desde los capilares peritubulares hacia los túbulos.

La figura 26-10 muestra el manejo renal de cuatro sustancias hipotéticas. La sustancia mostrada en el panel A se filtra libremente en los capilares glomerulares, pero no se reabsorbe ni secreta, de forma que su excreción es igual a la intensidad con que se filtra. Los riñones manejan de esta forma ciertos productos de desecho, como la creatinina, lo que permite excretar casi todo lo que se filtra.

En el panel B, la sustancia se filtra libremente pero se reabsorbe parcialmente de los túbulos hacia la sangre. Luego la excreción urinaria es menor que la filtración en los capilares glomerulares. En este caso, la excreción se calcula como la filtración menos la reabsorción. Esto es típico de muchos electrolitos del cuerpo, como iones sodio y cloruro.

En el panel C, la sustancia se filtra libremente en los capilares glomerulares pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos de nuevo a la sangre. Este patrón aparece en algunas sustancias nutritivas de la sangre, como los aminoácidos y la glucosa, lo que permite conservarlas en los líquidos corporales.

La sustancia del panel D se filtra libremente en los capilares glomerulares y no se reabsorbe, pero se secretan cantidades adicionales de esta sustancia desde la sangre capilar

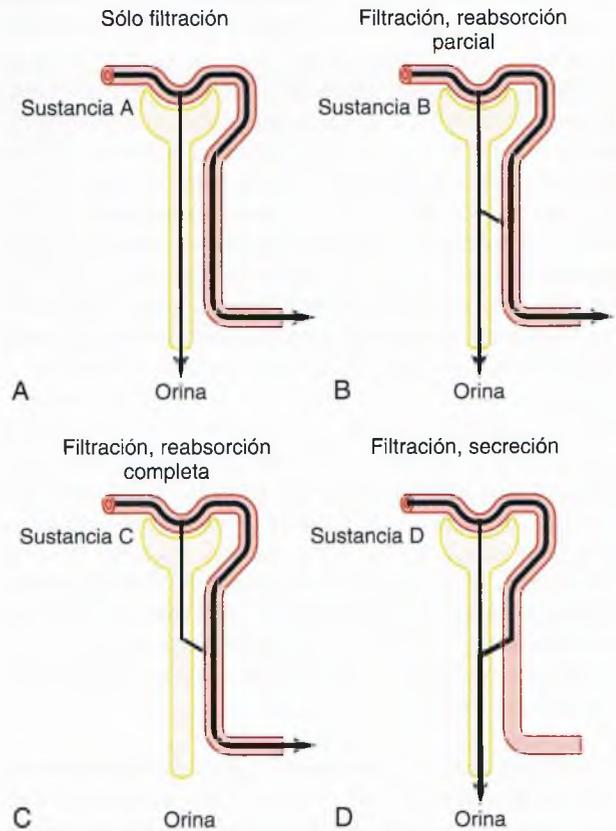


Figura 26-10 Manejo renal de cuatro sustancias hipotéticas. A. La sustancia se filtra libremente, pero no se reabsorbe. B. La sustancia se filtra libremente, pero parte de la carga filtrada se reabsorbe de nuevo a la sangre. C. La sustancia se filtra libremente, pero no se excreta en la orina porque toda la sustancia filtrada se reabsorbe de los túbulos hacia la sangre. D. La sustancia se filtra libremente y no se reabsorbe, pero se secreta desde la sangre capilar peritubular hacia los túbulos renales.

peritubular a los túbulos renales. Este patrón es frecuente en los ácidos orgánicos y las bases, lo que permite eliminarlos rápidamente de la sangre y excretarlos en grandes cantidades en la orina. La excreción en este caso se calcula en forma de filtración más secreción tubular.

Para cada sustancia del plasma hay una combinación particular de filtración, reabsorción y secreción. La intensidad con la que la sustancia se excreta en la orina depende de la intensidad relativa de estos tres procesos renales básicos.

Filtración, reabsorción y secreción de diferentes sustancias

En general, la reabsorción tubular es cuantitativamente más importante que la secreción tubular en la formación de la orina, pero la secreción es importante para determinar las cantidades de iones potasio e hidrógeno y algunas otras sustancias que se excretan por la orina. La mayoría de las sustancias que deben eliminarse de la sangre, en especial los productos finales del metabolismo, como la urea, la creatinina, el ácido úrico y los uratos, se reabsorben mal y por ello se excretan en grandes cantidades en la orina. Ciertas sustancias extrañas y fármacos se reabsorben mal pero, además, se secretan desde la sangre a los túbulos, de

manera que su excreción es alta. Por el contrario, los electrolitos, como los iones cloro, sodio y bicarbonato, se reabsorben mucho, de manera que sólo aparecen en la orina pequeñas cantidades. Ciertas sustancias nutritivas, como los aminoácidos y la glucosa, se reabsorben completamente de los túbulos y no aparecen en la orina, aunque se filtren grandes cantidades por los capilares glomerulares.

Cada uno de los procesos (filtrado glomerular, reabsorción y secreción tubular) está regulado de acuerdo con las necesidades del cuerpo. Por ejemplo, cuando hay un exceso de sodio en el cuerpo, la intensidad con la que el sodio se filtra aumenta y se reabsorbe una fracción menor del sodio filtrado, lo que da lugar a una mayor excreción en la orina.

Para la mayoría de las sustancias, la filtración y la reabsorción son muy intensas comparadas con la excreción. Luego ajustes sutiles en la filtración o la reabsorción pueden dar lugar a cambios grandes en la excreción renal. Por ejemplo, un aumento del filtrado glomerular (FG) de sólo un 10% (de 180 a 198 l/día) aumentaría el volumen de orina 13 veces (de 1,5 a 19,5 l/día) si la reabsorción tubular permaneciera constante. En realidad, los cambios en el filtrado glomerular y en la reabsorción tubular suelen actuar de manera coordinada para producir los cambios necesarios en la excreción renal.

¿Por qué se filtran y después se reabsorben grandes cantidades de solutos en los riñones? Uno podría cuestionarse la sabiduría del hecho de filtrar grandes cantidades de agua y solutos y después reabsorberlos en su mayoría. Una ventaja de un FG alto es que permite a los riñones eliminar con rapidez productos de desecho del cuerpo que dependen sobre todo de la filtración glomerular para su excreción. La mayoría de los productos de desecho se absorbe mal en los túbulos y, por ello, depende de un FG alto para extraerlos eficazmente del cuerpo.

Una segunda ventaja de un FG alto es que permite que el riñón filtre y procese todos los líquidos corporales muchas veces al día. Debido a que el volumen de plasma es de 3 l, mientras que el FG es de 180 l/día, todo el plasma puede filtrarse y procesarse unas 60 veces al día. Este FG alto permite a los riñones controlar de modo preciso y rápido el volumen y composición de los líquidos corporales.

Filtrado glomerular: el primer paso para la formación de orina

Composición del filtrado glomerular

La formación de orina comienza con la filtración de grandes cantidades de líquido a través de los capilares glomerulares hacia la cápsula de Bowman. Como la mayoría de los capilares, los capilares glomerulares son relativamente impermeables a las proteínas, de manera que el líquido filtrado (llamado *filtrado glomerular*) carece prácticamente de proteínas y elementos celulares, incluidos los eritrocitos.

Las concentraciones de otros constituyentes del filtrado glomerular, como la mayoría de las sales y moléculas orgánicas, son similares a las concentraciones en el plasma. Las excepciones a esta generalización son algunas sustancias con un peso molecular bajo, como el calcio y los ácidos grasos, que no se filtran libremente porque están unidas parcial-

mente a las proteínas plasmáticas. Por ejemplo, casi la mitad del calcio plasmático y la mayor parte de los ácidos grasos plasmáticos están unidos a proteínas y estas porciones unidas no se filtran a través de los capilares glomerulares.

El FG es alrededor del 20% del flujo plasmático renal

Como en otros capilares, el FG está determinado por: 1) el equilibrio entre las fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas que actúa a través de la membrana capilar, y 2) el coeficiente de filtración capilar (K_f), el producto de la permeabilidad por el área superficial de filtro de los capilares. Los capilares glomerulares tienen una filtración mucho mayor que la mayoría de los otros capilares por una presión hidrostática glomerular alta y un gran K_f . En el adulto medio, el FG es de unos 125 ml/min, o 180 l/día. La fracción del flujo plasmático renal que se filtra (la fracción de filtración) es de media de 0,2; esto significa que alrededor del 20% del plasma que fluye a través del riñón se filtra a través de los capilares glomerulares. La fracción de filtración se calcula como sigue:

$$\text{Fracción de filtración} = \text{FG/Flujo plasmático renal}$$

Membrana capilar glomerular

La membrana capilar glomerular es similar a la de otros capilares, excepto en que tiene tres capas principales (en lugar de las dos habituales): 1) el *endotelio* del capilar; 2) una *membrana basal*, y 3) una capa de *células epiteliales (podocitos)* rodeando a la superficie externa de la membrana basal capilar (fig. 26-11). Juntas, estas capas forman la barrera de filtración que, a pesar de sus tres capas, filtra varios cientos de veces más agua y solutos que la membrana capilar habitual. Incluso con esta elevada intensidad de filtración, la membrana capilar glomerular evita normalmente la filtración de proteínas plasmáticas.

La elevada filtración a través de la membrana capilar glomerular se debe en parte a sus especiales características. El *endotelio* capilar está perforado por cientos de pequeños agujeros, llamados *fenestraciones*, similares a los capilares fenestrados que se encuentran en el hígado. Aunque la fenestración es relativamente grande, las células endoteliales están dotadas de muchas cargas negativas fijas que dificultan el paso de las proteínas plasmáticas.

Rodeando al endotelio está la *membrana basal*, que consta de una red de colágeno y fibrillas de proteoglicanos que tienen grandes espacios a través de los cuales pueden filtrarse grandes cantidades de agua y de solutos. La membrana basal evita con eficacia la filtración de proteínas plasmáticas, en parte debido a las cargas eléctricas negativas fuertes de los proteoglicanos.

La parte final de la membrana glomerular es una capa de células epiteliales que recubre la superficie externa del glomérulo. Estas células no son continuas, sino que tienen unas prolongaciones largas similares a pies (podocitos) que rodean la superficie externa de los capilares (v. fig. 26-11). Los podocitos están separados por espacios llamados *poros en hendidura* a través de los cuales se mueve el filtrado glomerular. Las células epiteliales, que tienen también cargas negativas, restringen de forma adicional la filtración de las proteínas

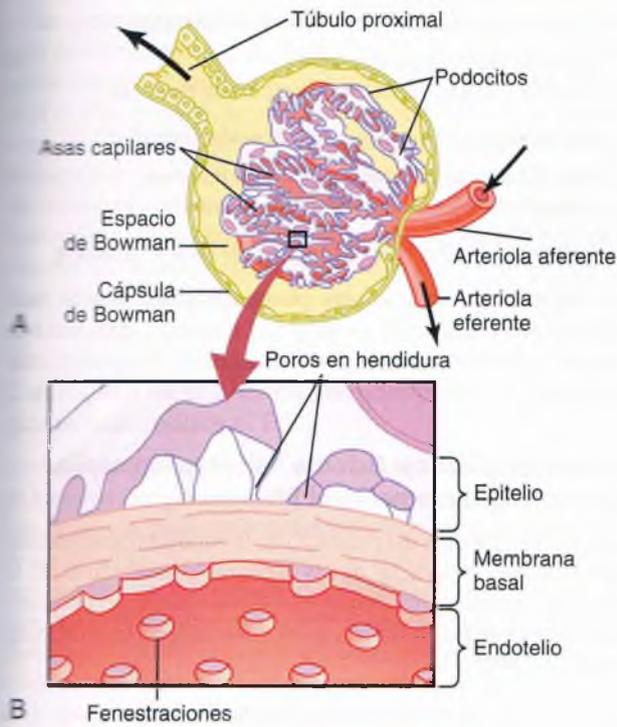


Figura 26-11 A. Ultraestructura básica de los capilares glomerulares. B. Sección transversal de la membrana capilar glomerular y sus principales componentes: el endotelio capilar, la membrana basal y el epitelio (podocitos).

plasmáticas. De este modo, todas las capas de la pared capilar glomerular proporcionan una barrera a la filtración de las proteínas plasmáticas.

La capacidad de filtrarse de los solutos se relaciona inversamente con su tamaño. La membrana capilar glomerular es más gruesa que la de la mayoría de los otros capilares, pero es también mucho más porosa y por tanto filtra líquido con mayor intensidad. A pesar de la elevada filtración, la barrera de filtración glomerular filtra de modo selectivo las moléculas que se filtrarán basándose en su tamaño y en su carga eléctrica.

La tabla 26-1 enumera el efecto del tamaño molecular sobre la capacidad de filtrarse de diferentes moléculas. Una capacidad de filtración de 1 significa que la sustancia se filtra tan libremente como el agua; una capacidad de filtración de 0,75 significa que la sustancia se filtra con una rapidez de sólo un 75% la del agua. Obsérvese que los electrólitos como el sodio y los compuestos orgánicos pequeños como la glucosa se filtran libremente. A medida que la masa molecular de la molécula se acerca a la de la albúmina, su capacidad para filtrarse se reduce rápidamente, acercándose a cero.

Las moléculas grandes con carga negativa se filtran con menor facilidad que las moléculas con el mismo tamaño molecular y cargas positivas. El diámetro molecular de la proteína plasmática albúmina es sólo de unos 6 nm, mientras que los poros de la membrana glomerular tienen unos 8 nm (80 angstroms). Sin embargo, la albúmina no se filtra por su carga negativa y la repulsión electrostática ejercida por las cargas negativas de los proteoglicanos de la pared capilar glomerular.

La figura 26-12 muestra cómo la carga eléctrica afecta a la filtración en el glomérulo de dextranos con diferentes pesos

Tabla 26-1 Capacidad de filtración de las sustancias por los capilares glomerulares basada en la masa molecular

Sustancia	Masa molecular	Capacidad de filtración
Agua	18	1
Sodio	23	1
Glucosa	180	1
Inulina	5.500	1
Mioglobina	17.000	0,75
Albúmina	69.000	0,005

moleculares. Los dextranos son polisacáridos que pueden fabricarse como moléculas neutras o con cargas positivas o negativas. Obsérvese que para cualquier radio molecular, las moléculas con cargas positivas se filtran con mucha mayor facilidad que las moléculas con cargas negativas. Los dextranos neutros también se filtran con mayor facilidad que los dextranos con cargas negativas del mismo peso molecular. La razón de estas diferencias en la capacidad de filtración es que las cargas negativas de la membrana basal y de los podocitos proporcionan un medio importante para restringir a las moléculas grandes con cargas negativas, incluidas las proteínas plasmáticas.

En ciertas nefropatías, las cargas negativas que hay sobre la membrana basal se pierden incluso antes de que haya cambios notables en el aspecto histológico del riñón, un trastorno que se denomina *nefropatía por cambios mínimos*. Como resultado de esta pérdida de cargas negativas en la membrana basal, algunas de las proteínas de peso molecular bajo, en especial la albúmina, se filtran y aparecen en la orina, un trastorno conocido como *proteinuria* o *albuminuria*.

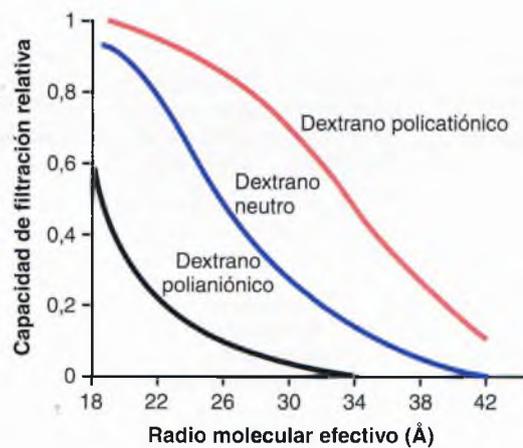


Figura 26-12 Efecto del radio molecular y de la carga eléctrica de los dextranos en su capacidad de filtrarse por los capilares glomerulares. Un valor de 1 indica que la sustancia se filtra tan libremente como el agua, mientras que un valor de 0 indica que no se filtra. Los dextranos son polisacáridos que pueden sintetizarse como moléculas neutras o con cargas positiva o negativa y con diferentes pesos moleculares.

Determinantes del FG

El FG está determinado por: 1) la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica a través de la membrana glomerular, que da lugar a la *presión de filtración neta*, y 2) el coeficiente de filtración capilar glomerular, K_f . En una fórmula matemática, el FG es igual al producto del K_f y de la presión de filtración neta:

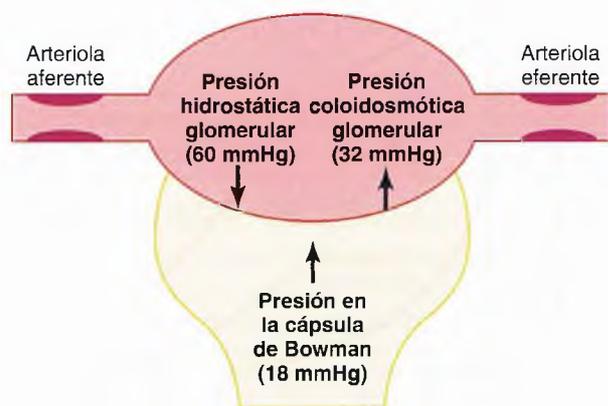
$$FG = K_f \times \text{Presión de filtración neta}$$

La presión de filtración neta representa la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica que favorecen o se oponen a la filtración a través de los capilares glomerulares (fig. 26-13). Estas fuerzas son: 1) la presión hidrostática dentro de los capilares glomerulares (presión hidrostática glomerular, P_c), que favorece la filtración; 2) la presión hidrostática en la cápsula de Bowman (P_b) fuera de los capilares, que se opone a la filtración; 3) la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular (π_c), que se opone a la filtración, y 4) la presión coloidosmótica de las proteínas en la cápsula de Bowman (π_b), que favorece la filtración. (En condiciones normales, la concentración de proteínas en el filtrado glomerular es tan baja que la presión coloidosmótica en el líquido de la cápsula de Bowman se considera cero.)

El FG puede expresarse, por tanto, como

$$FG = K_f \times (P_c - P_b - \pi_c + \pi_b)$$

Aunque los valores normales para los determinantes del FG no se han medido directamente en los seres humanos, se ha calculado en animales como los perros y las ratas. Basándonos en los resultados obtenidos en animales, se cree que las fuerzas normales aproximadas que favorecen y se oponen al filtrado glomerular en los seres humanos son como sigue (v. fig. 26-13):



Presión de filtración neta = (10 mmHg)	Presión hidrostática glomerular (60 mmHg)	-	Presión en la cápsula de Bowman (18 mmHg)	-	Presión oncótica glomerular (32 mmHg)
--	---	---	---	---	---------------------------------------

Figura 26-13 Resumen de las fuerzas que provocan la filtración en los capilares glomerulares. Los valores mostrados son cálculos para seres humanos sanos.

Fuerzas que favorecen la filtración (mmHg)

Presión hidrostática glomerular	60
Presión coloidosmótica en la cápsula de Bowman	0

Fuerzas que se oponen a la filtración (mmHg)

Presión hidrostática en la cápsula de Bowman	18
Presión coloidosmótica capilar glomerular	32

$$\text{Presión de filtración neta} = 60 - 18 - 32 = +10 \text{ mmHg}$$

Algunos de estos valores pueden cambiar mucho bajo diferentes condiciones fisiológicas, mientras que otras se alteran sobre todo en la enfermedad, como se expondrá más adelante.

El aumento del coeficiente de filtración capilar glomerular incrementa el FG

El K_f es una medida del producto de la conductividad hidráulica y el área superficial de los capilares glomerulares. El K_f no puede medirse directamente, pero se calcula experimentalmente dividiendo el filtrado glomerular por la presión de filtración neta:

$$K_f = FG / \text{Presión de filtración neta}$$

Como el FG total en los dos riñones es de unos 125 ml/min y la presión de filtración neta 10 mmHg, el K_f normal se calcula en unos 12,5 ml/min/mmHg de presión de filtración. Cuando el K_f se expresa por 100g de peso renal, tiene un promedio de alrededor de 4,2 ml/min/mmHg, un valor unas 400 veces mayor que el K_f de la mayoría de los otros sistemas capilares del cuerpo; el K_f medio de la mayoría de los otros tejidos del cuerpo es sólo de unos 0,01 ml/min/mmHg por 100g. Este K_f alto de los capilares glomerulares contribuye mucho a su filtración rápida de líquido.

Aunque el aumento del K_f eleva el FG y la reducción del K_f lo reduce, los cambios en K_f probablemente no constituyen un mecanismo importante de regulación normal día a día del FG. Pero algunas enfermedades reducen el K_f al reducir el número de capilares glomerulares funcionantes (reduciendo así el área superficial para la filtración) o aumentando el espesor de la membrana capilar glomerular y reduciendo su conductividad hidráulica. Por ejemplo, la hipertensión incontrolada y la diabetes mellitus reducen gradualmente el K_f al aumentar el espesor de la membrana basal capilar glomerular y, finalmente, dañando los capilares de forma tan grave que se pierde la función capilar.

El aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman reduce el FG

Las medidas directas, usando micropipetas, de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman y en diferentes puntos del túbulo proximal en animales experimentales indican que una estimación razonable de la presión en la cápsula de Bowman en los seres humanos es de unos 18 mmHg en condiciones normales. El aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman reduce el FG, mientras que reducir la presión aumenta el FG. Pero los cambios en la presión de la cápsula de Bowman no son normalmente un mecanismo importante de regulación del FG.

En ciertos estados patológicos asociados a la obstrucción de la vía urinaria, la presión en la cápsula de Bowman puede aumentar mucho y provocar una reducción grave del FG. Por ejemplo, la precipitación del calcio o del ácido úrico puede dar lugar a «cálculos» que se alojen en la vía urinaria, a menudo en el uréter, lo que obstruye el flujo en la vía urinaria y aumenta la presión en la cápsula de Bowman. Esto reduce el FG y finalmente puede provocar hidronefrosis (distensión y dilatación de la pelvis y los cálices renales) y lesionar o incluso destruir el riñón a no ser que se alivie la obstrucción.

El aumento de la presión coloidosmótica capilar glomerular reduce el FG

A medida que la sangre pasa desde la arteriola aferente a través de los capilares glomerulares hasta las arteriolas eferentes, la concentración plasmática de las proteínas aumenta alrededor de un 20% (fig. 26-14). La razón de esto es que alrededor de una quinta parte del líquido en los capilares se filtra a la cápsula de Bowman, lo que concentra las proteínas plasmáticas glomerulares que no se filtran. Suponiendo que la presión coloidosmótica normal del plasma que entra en los capilares glomerulares es de 28 mmHg, este valor habitualmente aumenta a unos 36 mmHg en el momento en que la sangre alcanza el extremo eferente de los capilares. Luego la presión coloidosmótica media de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular está a medio camino entre los 28 y los 36 mmHg, o unos 32 mmHg.

De este modo, dos factores que influyen en la presión coloidosmótica capilar glomerular son: 1) la presión coloidosmótica del plasma arterial y 2) la fracción del plasma filtrada por los capilares glomerulares (fracción de filtración). El aumento de la presión coloidosmótica del plasma arterial eleva la presión coloidosmótica capilar glomerular, lo que a su vez reduce el FG.

Aumentar la fracción de filtración también concentra las proteínas plasmáticas y eleva la presión coloidosmótica glomerular (v. fig. 26-14). Como la fracción de filtración se define

como FG/flujo plasmático renal, la fracción de filtración puede aumentarse elevando el FG o reduciendo el flujo plasmático renal. Por ejemplo, una reducción del flujo plasmático renal sin cambio inicial en el FG tendería a aumentar la fracción de filtración, lo que aumentaría la presión coloidosmótica capilar glomerular y tendería a reducir el FG. Por esta razón, los cambios en el flujo sanguíneo renal pueden influir en el FG independientemente de los cambios en la presión hidrostática glomerular.

Al aumentar el flujo sanguíneo renal, una fracción menor del plasma se filtra inicialmente fuera de los capilares glomerulares, lo que provoca un incremento lento de la presión coloidosmótica glomerular y un menor efecto inhibitorio sobre el FG. En consecuencia, incluso con una presión hidrostática glomerular constante, una mayor cantidad de flujo sanguíneo hacia el glomérulo tiende a aumentar el FG, y una menor intensidad del flujo sanguíneo hacia el glomérulo tiende a reducirlo.

El aumento de la presión hidrostática capilar glomerular incrementa el FG

Se ha calculado que la presión hidrostática capilar glomerular es de unos 60 mmHg en condiciones normales. Los cambios en la presión hidrostática glomerular son la principal forma de regular fisiológicamente el FG. Los aumentos en la presión hidrostática glomerular incrementan el FG, mientras que las reducciones en la presión hidrostática glomerular lo reducen.

La presión hidrostática glomerular está determinada por tres variables, todas ellas bajo control fisiológico: 1) presión arterial; 2) resistencia arteriolar aferente, y 3) resistencia arteriolar eferente.

El aumento de la presión arterial tiende a elevar la presión hidrostática glomerular y, por tanto, a aumentar el FG. (Sin embargo, como se comentará después, este efecto está amortiguado por mecanismos autorreguladores que mantienen una presión glomerular relativamente constante mientras fluctúa la presión arterial.)

El aumento de la resistencia en las arteriolas aferentes reduce la presión hidrostática glomerular y disminuye el FG. Por el contrario, la dilatación de las arteriolas aferentes aumenta la presión hidrostática glomerular y el FG (fig. 26-15).

La constricción de las arteriolas eferentes aumenta la resistencia al flujo de salida de los capilares glomerulares. Esto aumenta la presión hidrostática glomerular, y mientras que el aumento de la resistencia eferente no reduzca demasiado el flujo sanguíneo renal, el FG aumenta ligeramente (v. fig. 26-15). Sin embargo, como la constricción arteriolar aferente también reduce el flujo sanguíneo renal, la fracción de filtración y la presión coloidosmótica glomerular aumentan a medida que la resistencia arteriolar eferente aumenta. Luego si la constricción de las arteriolas eferentes es intensa (incremento mayor de tres veces de la resistencia arteriolar eferente), el aumento de la presión coloidosmótica supera el incremento de la presión hidrostática capilar glomerular debido a la constricción arteriolar eferente. Cuando esto ocurre, la fuerza neta de la filtración se reduce en realidad, lo que disminuye el FG.

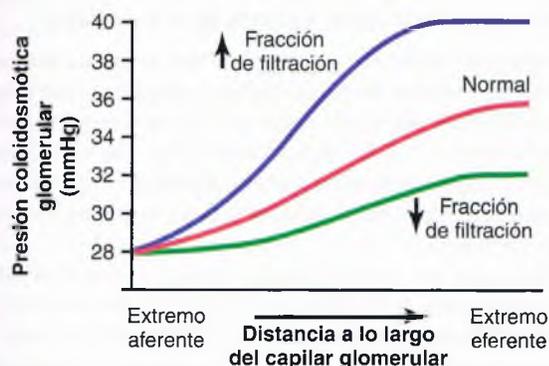


Figura 26-14 Aumento de la presión coloidosmótica del plasma que fluye a través del capilar glomerular. Lo normal es que alrededor de una quinta parte del líquido que hay en los capilares glomerulares se filtre hacia la cápsula de Bowman, lo que concentra las proteínas plasmáticas que no se filtran. Los aumentos en la fracción de filtración (filtrado glomerular/flujo plasmático renal) aumentan la velocidad con la que la presión coloidosmótica del plasma aumenta a lo largo del capilar glomerular; los descensos en la fracción de filtración tienen el efecto opuesto.

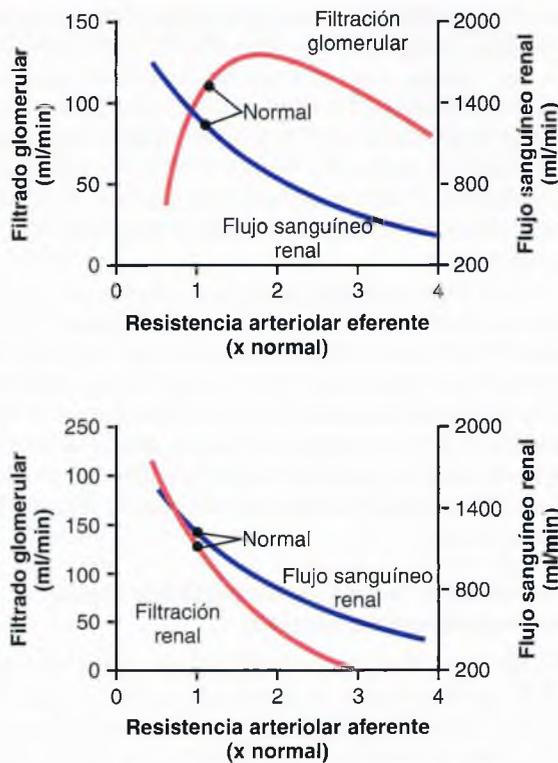


Figura 26-15 Efecto del cambio en la resistencia arteriolar aferente o en la resistencia arteriolar eferente sobre el filtrado glomerular y el flujo sanguíneo renal.

De este modo, la constricción arteriolar eferente tiene un efecto bifásico sobre el FG. Con niveles moderados de constricción hay un ligero incremento del FG, pero con una constricción intensa hay una reducción del mismo. La principal causa de la reducción final del FG es la que sigue. A medida que la constricción eferente aumenta y la concentración de las proteínas plasmáticas aumenta, se produce un incremento no lineal rápido en la presión coloidosmótica debido al efecto Donnan; cuanto mayor es la concentración de proteínas, más rápidamente aumenta la presión coloidosmótica debido a la interacción de los iones unidos a las proteínas plasmáticas, que también ejercen un efecto osmótico, como se comentó en el capítulo 16.

Para resumir, la constricción de las arteriolas aferentes reduce el FG. Pero el efecto de la constricción arteriolar eferente depende de la gravedad de la constricción; la constricción eferente ligera aumenta el FG, pero la intensa (un incremento tres veces mayor de la resistencia) tiende a reducirlo.

La tabla 26-2 resume los factores que pueden reducir el FG.

Flujo sanguíneo renal

En un varón medio de 70 kg, el flujo sanguíneo combinado a través de los dos riñones es de unos 1.100 ml/min, o un 22% del gasto cardíaco. Considerando el hecho de que los dos riñones constituyen sólo alrededor del 0,4% del peso total del cuerpo, podemos percibir fácilmente que reciben un flujo extremadamente grande de sangre comparados con otros órganos.

Tabla 26-2 Factores que pueden reducir el filtrado glomerular (FG)

Determinantes físicos*	Causas fisiológicas/ fisiopatológicas
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow \text{FG}$	Nefropatía, diabetes mellitus, hipertensión
$\uparrow P_b \rightarrow \downarrow \text{FG}$	Obstrucción vía urinaria (p. ej., litiasis renal)
$\uparrow \pi_c \rightarrow \downarrow \text{FG}$	\downarrow Flujo sanguíneo renal, aumento de proteínas plasmáticas
$\downarrow P_c \rightarrow \downarrow \text{FG}$ $\downarrow A_p \rightarrow \downarrow P_c$	\downarrow Presión arterial (tiene sólo un efecto pequeño debido a autorregulación)
$\downarrow R_e \rightarrow \downarrow P_c$	\downarrow Angiotensina II (fármacos que bloquean la formación de angiotensina II)
$\uparrow R_a \rightarrow \downarrow P_c$	\uparrow Actividad simpática, hormonas vasoconstrictoras (p. ej., noradrenalina, endotelina)

*Los cambios opuestos en los determinantes suelen aumentar el FG.

A_p , presión arterial sistémica; K_f , coeficiente de filtración glomerular; P_b , presión hidrostática en la cápsula de Bowman; P_c , presión hidrostática capilar glomerular; R_a , resistencia arteriolar aferente; R_e , resistencia arteriolar eferente; π_c , presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular.

Como en otros tejidos, el flujo sanguíneo aporta a los riñones nutrientes y se lleva los productos de desecho. Pero el elevado flujo renal supera mucho sus necesidades. El objetivo de este flujo adicional es aportar suficiente plasma para la elevada filtración glomerular necesaria para una regulación precisa de los volúmenes del líquido corporal y las concentraciones de solutos. Como podría esperarse, los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo renal están muy ligados al control del FG y a las funciones excretoras de los riñones.

Flujo sanguíneo renal y consumo de oxígeno

Con respecto al gramo de peso, los riñones consumen normalmente el doble de oxígeno que el encéfalo, pero tienen casi siete veces más flujo sanguíneo. Luego el oxígeno transportado a los riñones supera con mucho sus necesidades metabólicas, y la extracción arteriovenosa de oxígeno es relativamente baja comparada con la de la mayor parte de los restantes tejidos.

Una gran fracción del oxígeno consumido por los riñones se relaciona con la elevada reabsorción del sodio en los túbulos renales. Si el flujo renal y el FG se reducen y se filtra menos sodio, se reabsorbe menos sodio y se consume menos oxígeno. Luego el consumo renal de oxígeno varía en proporción con la reabsorción tubular renal de sodio, que a su vez está muy relacionada con el FG y la velocidad de filtración del sodio (fig. 26-16). Si la filtración glomerular cesa por completo, también lo hace la reabsorción renal de sodio, y el consumo de oxígeno se reduce a una cuarta parte de lo normal. Este consumo residual de oxígeno refleja las necesidades metabólicas de las células renales.

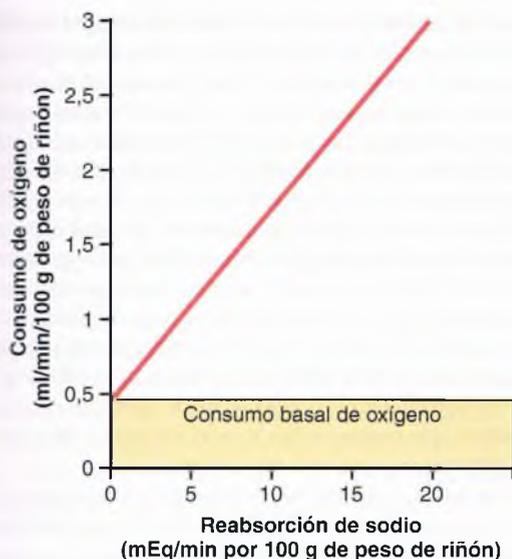


Figura 26-16 Relación entre el consumo de oxígeno y la reabsorción de sodio en riñones de perro. (Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271:782, 1960.)

Determinantes del flujo sanguíneo renal

El flujo sanguíneo renal está determinado por el gradiente de presión a través de los vasos renales (la diferencia entre las presiones hidrostáticas en la arteria renal y en la vena renal), dividido por la resistencia vascular total renal:

$$\frac{\text{(Presión en arteria renal - Presión en vena renal)}}{\text{Resistencia vascular renal total}}$$

La presión en la arteria renal es aproximadamente igual a la presión arterial sistémica, y la presión en la vena renal es de media de 3-4 mmHg en la mayoría de las condiciones. Como en otros lechos vasculares, la resistencia vascular total a través de los riñones está determinada por la suma de las resistencias en segmentos vasculares individuales, incluidas las arterias, las arteriolas, los capilares y las venas (tabla 26-3).

La mayor parte de la resistencia vascular renal reside en tres segmentos principales: las arterias interlobulillares, las arterias aferentes y las arteriolas eferentes. La resistencia de estos vasos está controlada por el sistema nervioso simpático, varias hormonas y mecanismos de control locales internos, como se comentará más adelante. Un aumento de la resistencia en cualquiera de los segmentos vasculares de los riñones tiende a reducir el flujo sanguíneo renal, mientras que una reducción en la resistencia vascular aumenta el flujo sanguíneo renal si las presiones en la vena y arteria renales permanecen constantes.

Aunque los cambios en la presión arterial ejercen cierta influencia sobre el flujo sanguíneo renal, los riñones tienen mecanismos efectores para mantener el flujo sanguíneo renal y el FG relativamente constantes entre los 80 y 170 mmHg de presión arterial, un proceso llamado *autorregulación*. Esta capacidad de autorregulación se produce a través de mecanismos que son completamente intrínsecos, como se comentará después en este capítulo.

Tabla 26-3 Presiones y resistencias vasculares aproximadas en la circulación de un riñón normal

Vaso	Presión en vaso (mmHg)		% de resistencia vascular renal total
	Comienzo	Final	
Arteria renal	100	100	≈0
Arterias interlobular, arciforme e interlobulillar	≈100	85	≈16
Arteriola aferente	85	60	≈26
Capilares glomerulares	60	59	≈1
Arteriola eferente	59	18	≈43
Capilares peritubulares	18	8	≈10
Venas interlobular, interlobulillar y arciforme	8	4	≈4
Vena renal	4	≈4	≈0

El flujo sanguíneo en los vasos rectos de la médula renal es muy bajo comparado con el flujo en la corteza renal

La parte externa del riñón, la corteza renal, recibe la mayor parte del flujo sanguíneo renal. El flujo sanguíneo en la médula renal supone sólo el 1-2% del flujo sanguíneo renal total. El flujo en la médula renal procede de una porción especializada del sistema capilar peritubular llamada *vasos rectos*. Estos vasos descienden hasta la médula paralelos a las asas de Henle y después vuelven de nuevo junto a las asas de Henle hasta la corteza antes de vaciarse en el sistema venoso. Como se comenta en el capítulo 28, los vasos rectos son importantes para que los riñones puedan formar una orina concentrada.

Control fisiológico de la filtración glomerular y del flujo sanguíneo renal

Los determinantes del FG que son más variables y están sujetos al control fisiológico son la presión hidrostática glomerular y la presión coloidosmótica capilar glomerular. Estas variables, a su vez, están influenciadas por el sistema nervioso simpático, las hormonas y los autacoides (sustancias vasoactivas que liberan los riñones y actúan a nivel local) y otros controles de retroalimentación que son intrínsecos a los riñones.

La activación del sistema nervioso simpático reduce el FG

Casi todos los vasos sanguíneos de los riñones, incluidas las arteriolas aferentes y eferentes, están muy innervados por

fibras nerviosas simpáticas. La fuerte activación de los nervios simpáticos renales puede contraer las arteriolas renales y reducir el flujo sanguíneo renal y el FG. La estimulación moderada o leve ejerce poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal y el FG. Por ejemplo, la activación refleja del sistema nervioso simpático debida a descensos moderados de la presión en los barorreceptores del seno carotídeo o en los receptores cardiopulmonares ejerce poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal o el FG.

Los nervios simpáticos renales parecen más importantes para reducir el FG durante los trastornos agudos y graves que duran de varios min a unas pocas horas, como los provocados por las reacciones de defensa, la isquemia encefálica o la hemorragia grave. En la persona sana en reposo, el tono simpático ejerce poca influencia sobre el flujo sanguíneo renal.

Control hormonal y por autacoides de la circulación renal

Varias hormonas y autacoides pueden influir en el FG y en el flujo sanguíneo renal, como se resumen en la tabla 26-4.

La noradrenalina, la adrenalina y la endotelina contraen los vasos sanguíneos renales y reducen el FG. Las hormonas que constriñen las arteriolas aferentes y eferentes, lo que reduce el FG y el flujo sanguíneo renal, son la *noradrenalina* y la *adrenalina* liberadas por la médula suprarrenal. Las concentraciones sanguíneas de estas hormonas van generalmente paralelas a la actividad del sistema nervioso simpático; luego la noradrenalina y la adrenalina ejercen escasa influencia sobre la hemodinámica renal excepto en condiciones extremas, como una hemorragia grave.

Otro vasoconstrictor, la *endotelina*, es un péptido que pueden liberar las células endoteliales vasculares lesionadas de los riñones, así como de otros tejidos. La función fisiológica de estos autacoides no se conoce del todo. Pero la endotelina puede contribuir a la hemostasia (minimizando la pérdida de sangre) cuando se secciona un vaso sanguíneo, lo que lesiona el endotelio y libera este poderoso vasoconstrictor. Las concentraciones plasmáticas de endotelina también aumentan en ciertas enfermedades asociadas a lesiones vasculares, como la toxemia del embarazo, la insuficiencia renal aguda y la uremia crónica, y pueden contribuir a la vasoconstricción renal y reducir el FG en algunas de estas alteraciones fisiopatológicas.

Tabla 26-4 Hormonas y autacoides que influyen en el filtrado glomerular (FG)

Hormona o autacoide	Efecto sobre el FG
Noradrenalina	↓
Adrenalina	↓
Endotelina	↓
Angiotensina II	↔ (impide ↓)
Óxido nítrico derivado del endotelio	↑
Prostaglandinas	↑

La angiotensina II contrae preferentemente las arteriolas eferentes en la mayoría de los estados fisiológicos. Un vasoconstrictor renal poderoso, la *angiotensina II*, puede considerarse una hormona circulante y un autacoide local porque se forma en los riñones y en la circulación sistémica. Los receptores para angiotensina II están presentes prácticamente en todos los vasos sanguíneos. No obstante, los vasos sanguíneos preglobulares, en especial las arteriolas aferentes, parecen estar relativamente protegidos de la contracción mediada por angiotensina II en la mayoría de los estados fisiológicos asociados con la activación del sistema renina-angiotensina (p. ej., durante una dieta baja en sodio o una presión de perfusión renal reducida debida a estenosis de la arteria renal. Esta protección se debe a la liberación de vasodilatadores, especialmente *óxido nítrico* y *prostaglandinas*, que contrarrestan los efectos vasoconstrictores de angiotensina II en esos vasos sanguíneos.

Sin embargo, las arteriolas eferentes son altamente sensibles a la angiotensina II. Debido a que la angiotensina II contrae sobre todo las arteriolas eferentes en la mayoría de los estados fisiológicos, las concentraciones de angiotensina II aumentadas elevan la presión hidrostática glomerular mientras reducen el flujo sanguíneo renal. Debe tenerse en cuenta que la mayor formación de angiotensina II suele tener lugar en circunstancias que se acompañan de una reducción de la presión arterial o una pérdida de volumen, que tienden a reducir el FG. En estas circunstancias, la mayor concentración de angiotensina II, al constreñir las arteriolas eferentes, ayuda a *evitar* reducciones de la presión hidrostática glomerular y del FG; al mismo tiempo, la reducción del flujo sanguíneo renal causada por la constricción arteriolar eferente contribuye a reducir el flujo a través de los capilares peritubulares, lo que a su vez aumenta la reabsorción de sodio y de agua, como se expone en el capítulo 27.

De este modo, el aumento de la concentración de angiotensina II que aparece en las dietas pobres en sodio o en las pérdidas de volumen ayuda a mantener el FG y la excreción normal de productos de desecho metabólicos, como la urea y la creatinina, que dependen de la filtración glomerular para su secreción; al mismo tiempo, la constricción inducida por la angiotensina II de las arteriolas eferentes incrementa la reabsorción tubular de sodio y agua, lo que ayuda a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial. Este efecto de la angiotensina II para ayudar a «autorregular» el FG se expone con más detalle en este capítulo.

El óxido nítrico derivado del endotelio reduce la resistencia vascular renal y aumenta el FG. Un autacoide que reduce la resistencia vascular renal y es liberado por el endotelio vascular de todo el cuerpo es el *óxido nítrico derivado del endotelio*. La producción basal de óxido nítrico parece importante para mantener la vasodilatación de los riñones. Esto permite a los riñones excretar cantidades normales de sodio y de agua. Luego la administración de fármacos que inhiban esta formación normal de óxido nítrico incrementará la resistencia vascular renal y reducirá el FG y la excreción urinaria de sodio, lo que finalmente elevará la presión arterial. En algunos pacientes hipertensos o en pacientes con aterosclerosis, daños en el endotelio vascular y deterioro en la producción de óxido nítrico podría ser la causa de la vasoconstricción renal y de la elevación de la presión arterial.

Las prostaglandinas y la bradichina tienden a aumentar el FG. Las hormonas y los autacoides que producen vasodilatación y aumentan el flujo sanguíneo renal y el FG son las prostaglandinas (PGE_2 y PGL_2) y la bradichina. Estas sustancias se comentan en el capítulo 17. Aunque estos vasodilatadores no parecen tener mucha importancia en la regulación del flujo sanguíneo renal ni del FG en condiciones normales, pueden amortiguar los efectos vasoconstrictores de los nervios simpáticos o de la angiotensina II, en especial sus efectos constrictores sobre las arteriolas aferentes.

Al oponerse a la vasoconstricción de las arteriolas aferentes, las prostaglandinas pueden ayudar a impedir reducciones excesivas del FG y del flujo sanguíneo renal. En condiciones de estrés, como la pérdida de volumen o tras la cirugía, la administración de antiinflamatorios no esteroideos, como ácido acetilsalicílico, que inhiben la síntesis de prostaglandinas puede reducir significativamente el FG.

Autorregulación del FG y del flujo sanguíneo renal

Los mecanismos de retroalimentación intrínsecos de los riñones mantienen normalmente el flujo sanguíneo renal y el FG relativamente constantes, a pesar de cambios acentuados en la presión arterial sistémica. Estos mecanismos todavía funcionan en los riñones perfundidos con sangre que se han extraído del cuerpo, independientes de las influencias sistémicas. Esta constancia relativa del FG y del flujo sanguíneo renal se denomina *autorregulación* (fig. 26-17).

La principal función de la autorregulación del flujo sanguíneo en la mayoría de los tejidos diferentes a los riñones es mantener el reparto de oxígeno y nutrientes en valores normales y la extracción de los productos de desecho del metabolismo, a pesar de los cambios en la presión arterial.

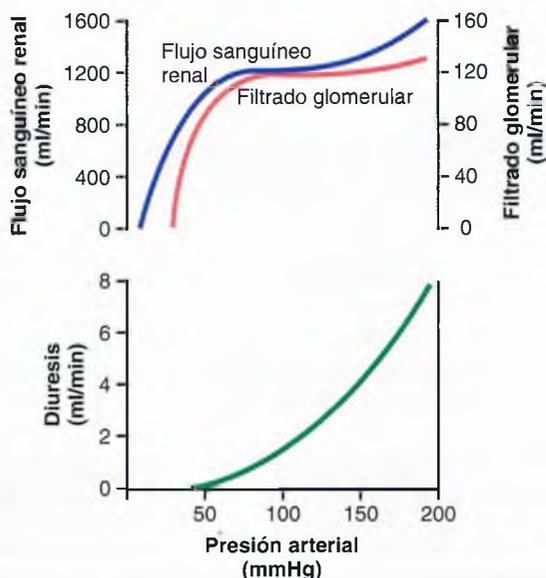


Figura 26-17 Autorregulación del flujo sanguíneo renal y el filtrado glomerular, pero falta de autorregulación del flujo de orina durante los cambios de presión arterial renal.

En los riñones, el flujo sanguíneo normal es mucho mayor que el necesario para estas funciones. La principal función de la autorregulación en los riñones es mantener un FG relativamente constante que permita un control preciso de la excreción renal de agua y de solutos.

El FG permanece normalmente autorregulado (es decir, relativamente constante) a pesar de las fluctuaciones considerables de la presión arterial que suceden durante las actividades usuales de una persona. Por ejemplo, una reducción en la presión arterial hasta tan sólo 75 mmHg o un incremento de hasta 160 mmHg cambia habitualmente el FG menos del 10%. En general, el flujo sanguíneo renal se autorregula en paralelo con el FG, pero el FG se autorregula de forma más eficiente en ciertas condiciones.

Importancia de la autorregulación del FG para evitar cambios extremos en la excreción renal

Aunque los mecanismos autorreguladores renales no son perfectos, impiden cambios potencialmente grandes del FG y de la excreción renal de agua y solutos que de otro modo se producirían con los cambios de la presión arterial. Podemos entender la importancia cuantitativa de la autorregulación al considerar las magnitudes relativas de la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la excreción renal, y los cambios en la excreción renal que podrían tener lugar sin los mecanismos autorreguladores.

El FG es normalmente de 180 l/día y la reabsorción tubular de 178,5 l/día, lo que deja 1,5 l/día de líquido que se excreta en la orina. Si no hubiera ninguna autorregulación, un incremento relativamente pequeño en la presión arterial (de 100 a 125 mmHg) provocaría un incremento similar de un 25% en el FG (de unos 180 a 225 l/día). Si la reabsorción tubular permaneciera constante en 178,5 l/día, esto aumentaría el flujo de orina a 46,5 l/día (la diferencia entre el FG y la reabsorción tubular), un incremento total de la orina de más de 30 veces. Debido a que el volumen total de plasma es sólo de unos 3 l, tal cambio agotaría rápidamente el volumen sanguíneo.

En realidad, los cambios en la presión arterial suelen ejercer un efecto mucho menor sobre el volumen de orina por dos razones: 1) la autorregulación renal impide los grandes cambios en el FG que de otra forma se producirían, y 2) hay mecanismos adaptativos adicionales en los túbulos renales que provocan un incremento de su reabsorción cuando el FG aumenta, un fenómeno llamado *equilibrio glomerulotubular* (comentado en el capítulo 27). Incluso con estos mecanismos de control especiales, los cambios en la presión arterial todavía ejercen efectos significativos sobre la excreción renal de agua y de sodio; a esto se le denomina *diuresis por presión* o *natriuresis por presión*, y es crucial en la regulación de los volúmenes del líquido corporal y de la presión arterial, como se expone en los capítulos 19 y 29.

Retroalimentación tubuloglomerular y autorregulación del FG

Para realizar la función de autorregulación, los riñones tienen un mecanismo de retroalimentación que acopla los cambios en la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa al control de la resistencia arteriolar renal. Esta retroalimentación ayuda a asegurar una llegada relativamente constante

© ELSEVIER Fotocopiar sin autorización es un delito.

de cloruro de sodio al túbulo distal y ayuda a evitar las fluctuaciones falsas en la excreción renal que de otro modo tendrían lugar. En muchas circunstancias, esta retroalimentación autorregula el flujo sanguíneo renal y el FG en paralelo. Pero debido a que este mecanismo se dirige específicamente a estabilizar la llegada de cloruro de sodio al túbulo distal, hay casos en que el FG se autorregula a expensas de cambiar el flujo sanguíneo renal, como se comenta más adelante.

El mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular tiene dos componentes que actúan juntos en el control del FG: 1) un mecanismo de retroalimentación arteriolar aferente y 2) un mecanismo de retroalimentación arteriolar eferente. Estos mecanismos de retroalimentación dependen de disposiciones anatómicas especiales del *complejo yuxtaglomerular* (fig. 26-18).

El complejo yuxtaglomerular consta de las *células de la mácula densa* en la porción inicial del túbulo distal y las *células yuxtaglomerulares* en las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes. La mácula densa es un grupo especializado de células epiteliales en los túbulos distales que entra en estrecho contacto con las arteriolas aferente y eferente. Las células de la mácula densa contienen aparato de Golgi, que son orgánulos secretores intracelulares dirigidos hacia las arteriolas, lo que indica que estas células pueden estar secretando una sustancia hacia ellas.

La reducción del cloruro de sodio en la mácula densa dilata las arteriolas aferentes y aumenta la liberación de renina. Las células de la mácula densa perciben cambios en el volumen que llega al túbulo distal por medio de señales que no

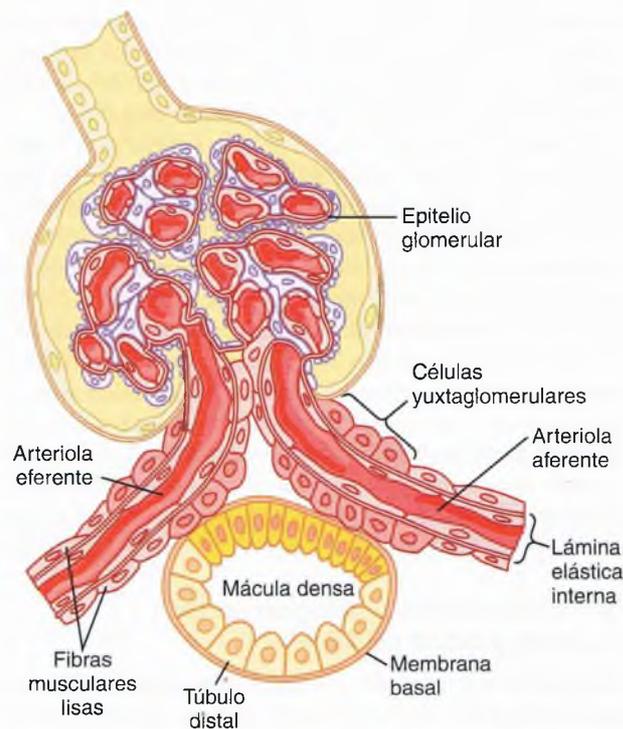


Figura 26-18 Estructura del aparato yuxtaglomerular que muestra su posible actuación en la retroalimentación para el control de la función de la nefrona.

se conocen del todo. Los estudios experimentales hacen pensar que la reducción del FG disminuye la velocidad del flujo que llega al asa de Henle, lo que aumenta la reabsorción de iones sodio y cloro en la rama ascendente del asa de Henle, hecho que disminuye la concentración de cloruro de sodio en las células de la mácula densa. Esta reducción de la concentración de cloruro de sodio inicia una señal que parte de la mácula densa y tiene dos efectos (fig. 26-19): 1) reduce la resistencia al flujo sanguíneo en las arteriolas aferentes, lo que eleva la presión hidrostática glomerular y ayuda a normalizar el FG, y 2) aumenta la liberación de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferente y eferente, que son los principales reservorios de renina. La renina liberada de estas células actúa después como una enzima aumentando la formación de angiotensina I, que se convierte en angiotensina II. Finalmente, la angiotensina II contrae las arteriolas eferentes, con lo que aumenta la presión hidrostática glomerular y ayuda a normalizar el FG.

Estos dos componentes del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular, que operan juntos por medio de la estructura anatómica especial del aparato yuxtaglomerular, proporcionan señales de retroalimentación a las arteriolas aferente y eferente para una autorregulación eficiente del FG durante los cambios de la presión arterial. Cuando ambos mecanismos funcionan juntos, el FG cambia sólo unos puntos porcentuales, incluso con grandes fluctuaciones de la presión arterial entre los límites de 75 y 160 mmHg.

El bloqueo de la formación de la angiotensina II reduce aún más el FG durante la hipoperfusión renal. Como se comentó antes, una acción constrictora preferente de la angiotensina II sobre las arteriolas eferentes ayuda a impedir reducciones

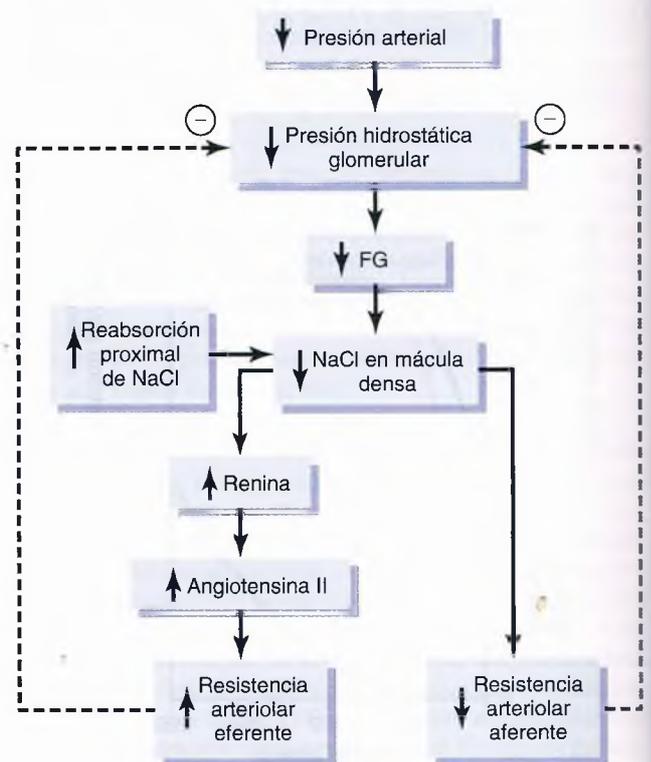


Figura 26-19 Mecanismo de retroalimentación de la mácula densa para la autorregulación de la presión hidrostática glomerular y el filtrado glomerular (FG) durante la reducción de la presión arterial renal.

graves de la presión hidrostática glomerular y del FG cuando la presión de perfusión renal se reduce por debajo de lo normal. La administración de fármacos que bloquean la formación de angiotensina II (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) o que bloquean la acción de la angiotensina II (antagonistas del receptor de la angiotensina II) provoca reducciones del FG mayores de lo habitual cuando la presión arterial renal se reduce por debajo de lo normal. Luego una complicación importante del uso de estos fármacos para tratar a pacientes con una hipertensión debida a una estenosis de la arteria renal (bloqueo parcial de la arteria renal) es un descenso intenso del FG que puede, en algunos casos, provocar una insuficiencia renal aguda. Pero los fármacos bloqueantes de la angiotensina II pueden ser sustancias terapéuticas útiles en muchos pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y otros trastornos mientras se vigile que no aparezcan descensos acentuados del FG.

Autorregulación miógena del flujo sanguíneo renal y del FG

Otro mecanismo que contribuye al mantenimiento del flujo sanguíneo renal y del FG relativamente constantes es la capacidad de cada vaso sanguíneo de resistirse al estiramiento durante el aumento de la presión arterial, un fenómeno denominado *mecanismo miógeno*. Los estudios realizados en vasos individuales (sobre todo en arteriolas pequeñas) de todo el cuerpo han demostrado que responden a un aumento de la tensión en la pared o un estiramiento de la misma con una contracción del músculo liso vascular. El estiramiento de la pared vascular permite un mayor movimiento de los iones calcio desde el líquido extracelular hacia las células, lo que provoca su contracción por medio de los mecanismos expuestos en el capítulo 8. Esta contracción impide una distensión excesiva de la pared y al mismo tiempo, mediante un aumento de la resistencia vascular, ayuda a impedir un aumento excesivo del flujo sanguíneo renal y del FG cuando la presión arterial aumenta.

Aunque el mecanismo miógeno opera probablemente en la mayoría de las arteriolas de todo el cuerpo, su importancia en la autorregulación del flujo sanguíneo renal y del FG ha sido cuestionada por algunos fisiólogos porque este mecanismo sensible a la presión no tiene medio de detectar directamente por sí mismo cambios en el flujo sanguíneo renal ni en el FG. Por otra parte, este mecanismo puede ser más importante para proteger el riñón de lesiones inducidas por hipertensión. Como respuesta a aumentos repentinos en la presión sanguínea, la respuesta de contracción miógena en las arteriolas aferentes tiene lugar en unos segundos y, por tanto, atenúa la transmisión del aumento de la presión arterial a los capilares glomerulares.

Otros factores que aumentan el flujo sanguíneo renal y el FG: ingestión elevada de proteínas y aumento de la glucemia

Aunque el flujo sanguíneo renal y el FG son relativamente estables en la mayoría de las condiciones, hay circunstancias en las que estas variables cambian significativamente. Por ejemplo, *se sabe que una ingestión elevada de proteínas aumenta el flujo sanguíneo renal y el FG*. Con una dieta rica en proteínas, como la que contiene grandes cantidades de carne, los incrementos en el FG y en el flujo sanguíneo renal se deben en parte al crecimiento de los riñones. Sin embargo, el FG y el flujo sanguíneo renal aumentan un 20-30% en las 1 a 2 h siguientes a la ingestión de una comida rica en proteínas.

Una posible explicación del aumento del FG es la siguiente. Una comida rica en proteínas aumenta la liberación de aminoácidos a la sangre, que se reabsorben en el túbulo proximal. Como los aminoácidos y el sodio se reabsorben juntos en los túbulos proximales, la mayor reabsorción de aminoácidos también estimula la reabsorción de sodio en los túbulos proximales. Esto reduce la llegada de sodio a la mácula densa (v. fig. 26-19), lo que desencadena un descenso mediado por retroalimentación tubuloglomerular de la resistencia de las arteriolas aferentes, como se dijo antes. Este descenso de la resistencia arteriolar aferente eleva después el flujo sanguíneo renal y el FG. Este mayor FG permite mantener la excreción de sodio en cifras casi normales mientras se incrementa la excreción de productos de desecho del metabolismo proteico, como la urea.

Un mecanismo similar puede explicar también los incrementos acentuados en el flujo sanguíneo renal y el FG que se producen con aumentos grandes de la glucemia en la diabetes mellitus incontrolada. Debido a que la glucosa, como algunos aminoácidos, también se reabsorbe junto al sodio en el túbulo proximal, una mayor llegada de glucosa a los túbulos les hace reabsorber un exceso de sodio junto a la glucosa. Esto a su vez reduce la llegada de cloruro de sodio a la mácula densa, lo que activa la dilatación mediada por la retroalimentación tubuloglomerular de las arteriolas aferentes y los posteriores aumentos del flujo sanguíneo renal y del FG.

Estos ejemplos demuestran que el flujo sanguíneo renal y el FG no son las variables primarias controladas por el mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. El principal objetivo de esta retroalimentación es asegurar una llegada constante de cloruro de sodio al túbulo distal, donde tiene lugar el procesamiento final de la orina. Luego los trastornos que tienden a aumentar la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo antes de la mácula densa tienden a desencadenar aumentos del flujo sanguíneo renal y del FG, lo que ayuda a normalizar la llegada distal de cloruro de sodio de forma que puede mantenerse una excreción normal de sodio y de agua (v. fig. 26-19).

Una secuencia opuesta de acontecimientos ocurre cuando la reabsorción tubular proximal se reduce. Por ejemplo, cuando los túbulos proximales se dañan (lo que puede ocurrir por una intoxicación por metales pesados, como el mercurio, o dosis elevadas de fármacos, como las tetraciclinas), su capacidad para reabsorber cloruro de sodio se reduce. En consecuencia, llegan grandes cantidades de cloruro de sodio al túbulo distal que, sin las compensaciones adecuadas, provocarán una pérdida rápida y excesiva de volumen. Una de las respuestas compensadoras importantes parece ser la vasoconstricción renal mediada por la retroalimentación tubuloglomerular que aparece en respuesta a la mayor llegada de cloruro de sodio a la mácula densa en estas circunstancias. Estos ejemplos demuestran de nuevo la importancia de este mecanismo de retroalimentación para asegurar que el túbulo distal recibe la cantidad adecuada de cloruro de sodio, otros solutos del líquido tubular y volumen de líquido tubular para que se excreten en la orina cantidades adecuadas de estas sustancias.

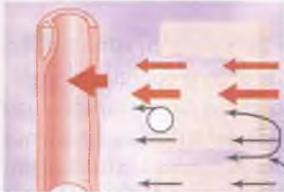
Bibliografía

- Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney, *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.
 Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J: Macula densa cell signaling, *Annu Rev Physiol* 65:481, 2003.

- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1105, 2007.
- Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 114:1412, 2004.
- DiBona GF: Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition, *Nat Rev Neurosci* 9:453, 2008.
- Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):s258, 1999.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009-1046.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier, *News Physiol Sci* 19:7, 2004.
- Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 587-654.
- Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, et al: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1153, 2006.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function, *Physiol Rev* 82:131, 2002.
- Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide, *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.

Formación de la orina por los riñones:

II. Reabsorción y secreción tubular



Reabsorción y secreción tubular renal

A medida que el filtrado glomerular pasa por los túbulos renales, fluye de forma secuencial a través de sus diferentes partes (el *túbulo proximal*, el *asa de Henle*, el *túbulo distal*, el *túbulo colector* y, finalmente, el *conducto colector*) antes de eliminarse por la orina. A lo largo de este recorrido, algunas sustancias se reabsorben selectivamente en los túbulos volviendo a la sangre, mientras que otras se secretan desde la sangre a la luz tubular. Finalmente, la orina ya formada y todas las sustancias que contiene representan la suma de los tres procesos básicos que se producen en el riñón (la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular):

$$\text{Excreción urinaria} = \text{Filtración glomerular} - \text{Reabsorción tubular} + \text{Secreción tubular}$$

Para muchas sustancias, la reabsorción tubular desempeña un papel mucho más importante que la secreción en lo que se refiere a su excreción final por la orina. Pero la secreción tubular es responsable de las cantidades significativas de iones potasio e hidrógeno y de algunas otras sustancias que aparecen en la orina.

La reabsorción tubular es cuantitativamente importante y altamente selectiva

La tabla 27-1 refleja el manejo renal de algunas sustancias que se filtran libremente en los riñones y que se reabsorben en cantidades variables. La intensidad con la que cada una de estas sustancias se filtra se calcula así:

$$\text{Filtración} = \text{Filtrado glomerular} \times \text{Concentración plasmática}$$

Cuando se hace este cálculo, se supone que la sustancia se filtra libremente y que no está unida a las proteínas del plasma. Por ejemplo, si la concentración de glucosa en el plasma es de 1 g/l, la cantidad de glucosa que se filtra cada día es de unos 180 l/día \times 1 g/l, o sea, 180 g/día. Como normalmente no se excreta prácticamente nada de glucosa a la orina, la reabsorción de la glucosa es también de 180 g/día.

En la tabla 27-1 hay dos cosas que destacan de inmediato. Primero, los procesos de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular son cuantitativamente muy intensos en comparación con la excreción urinaria de muchas sustancias. Esto significa que en un pequeño cambio en la filtración glomerular o en la reabsorción tubular podría causar un cambio relativamente importante en la excreción urinaria. Por ejemplo, si la reabsorción tubular disminuyera un 10%, de 178,5 l/día a 160,7 l/día, el volumen de orina aumentaría de 1,5 a 19,3 l/día (casi 13 veces más) si el filtrado glomerular (FG) permaneciera constante. Pero en realidad, los cambios en la reabsorción tubular y en la filtración glomerular están muy bien coordinados, de modo que no se producen fluctuaciones importantes en la excreción urinaria.

Segundo, a diferencia de la filtración glomerular, que carece relativamente de selectividad (prácticamente todos los solutos del plasma se filtran salvo las proteínas del plasma o las sustancias unidas a ellas), *la reabsorción tubular es muy selectiva*. Algunas sustancias, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben del todo en los túbulos, por lo que su excreción urinaria es prácticamente nula. Muchos de los iones del plasma, como el sodio, el cloro y el bicarbonato, también se reabsorben mucho, pero su reabsorción y excreción urinarias varían mucho dependiendo de las necesidades del organismo. En cambio, los productos de desecho, como la urea y la creatinina, se reabsorben mal en los túbulos y se excretan en cantidades relativamente grandes.

Por tanto, al controlar la intensidad de reabsorción de diversas sustancias, los riñones regulan la excreción de los solutos de forma independiente entre sí, una facultad que es esencial para el control preciso de la composición de los líquidos corporales. En este capítulo comentaremos los mecanismos que permiten a los riñones reabsorber o secretar selectivamente distintas sustancias con una intensidad variable.

La reabsorción tubular comprende mecanismos pasivos y activos

Para que una sustancia se reabsorba, primero debe ser transportada: 1) a través de las membranas del epitelio tubular hasta el líquido intersticial renal y luego 2) a través de la membrana capilar peritubular hasta la sangre (fig. 27-1).

Tabla 27-1 Filtración, reabsorción y excreción de diferentes sustancias por los riñones

	Cantidad filtrada	Cantidad reabsorbida	Cantidad excretada	% de carga filtrada reabsorbida
Glucosa (g/día)	180	180	0	100
Bicarbonato (mEq/día)	4.320	4.318	2	>99,9
Sodio (mEq/día)	25.560	25.410	150	99,4
Cloro (mEq/día)	19.440	19.260	180	99,1
Potasio (mEq/día)	756	664	92	87,8
Urea (g/día)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinina (g/día)	1,8	0	1,8	0

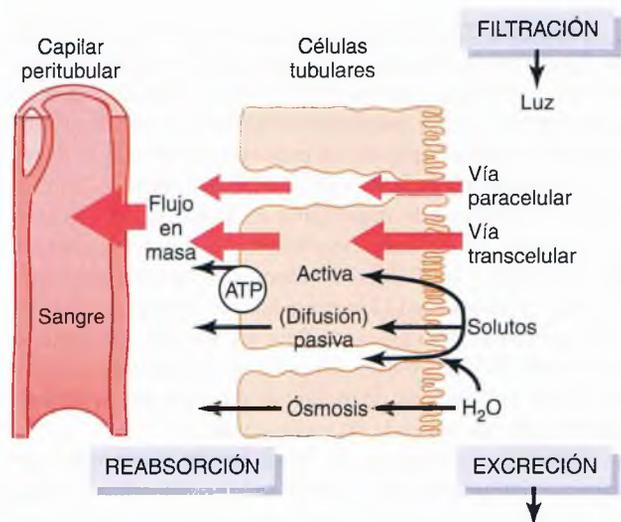


Figura 27-1 Reabsorción del agua y los solutos filtrados desde la luz tubular a través de las células epiteliales tubulares, del intersticio renal, y de nuevo hacia la sangre. Los solutos se transportan a través de las células (*vía transcelular*) por difusión pasiva o transporte activo, o entre las células (*vía paracelular*) por difusión. El agua se transporta a través de las células y entre las células tubulares por ósmosis. El transporte de agua y solutos desde el líquido del intersticio hacia los capilares peritubulares tiene lugar por ultrafiltración (*flujo en masa*).

Por tanto, la reabsorción de agua y de solutos comprende una serie de pasos de transporte. La reabsorción a través del epitelio tubular hacia el líquido intersticial se efectúa mediante un transporte activo y pasivo y por los mismos mecanismos básicos expuestos en el capítulo 4 para el transporte a través de otras membranas del cuerpo. Por ejemplo, el agua y los solutos pueden ser transportados bien a través de las propias membranas celulares (*vía transcelular*) o a través de los espacios que existen entre las uniones celulares (*vía paracelular*). Luego, una vez producida la reabsorción a través de las células epiteliales tubulares hasta el líquido intersticial, el agua y los solutos son transportados a través de las paredes de los capilares peritubulares para pasar a la sangre por *ultrafiltración* (*mayor parte del flujo*), que está mediado por fuerzas hidrostáticas y coloidosmóticas. Los capilares peritubulares se comportan de forma muy parecida a las terminaciones venosas de la mayoría de los demás capilares porque existe una fuerza de reabsorción neta que mueve el líquido y los solutos desde el intersticio a la sangre.

Transporte activo

El transporte activo puede mover un soluto en contra de un gradiente electroquímico y para ello precisa energía del metabolismo. El transporte que está acoplado directamente a una fuente de energía, como la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP), se llama *transporte activo primario*. Un buen ejemplo de esto es la bomba ATPasa sodio-potasio que funciona en la mayoría de los tramos del túbulo renal. El transporte que está acoplado *indirectamente* a una fuente de energía, como el debido a un gradiente de iones, se conoce como *transporte activo secundario*. La reabsorción de glucosa por el túbulo renal es un ejemplo de transporte activo secundario. Aunque los solutos pueden reabsorberse en el túbulo por mecanismos activos y pasivos, el agua siempre se reabsorbe por un mecanismo físico pasivo (no activo) llamado *ósmosis*, que significa difusión de agua desde una zona de baja concentración de solutos (alta concentración de agua) a otra de concentración alta de solutos (baja concentración de agua).

Los solutos pueden transportarse a través de las células epiteliales o entre las células. Las células tubulares renales, al igual que otras células epiteliales, se mantienen juntas por medio de *uniones estrechas*. Los espacios intercelulares laterales están situados por detrás de estas uniones estrechas y separan las células epiteliales del túbulo. Los solutos pueden reabsorberse o secretarse a través de las células por *vía transcelular* o entre las células moviéndose a través de las uniones estrechas y los espacios intercelulares siguiendo la *vía paracelular*. El sodio es una sustancia que se desplaza por las dos vías, aunque la mayor parte lo hace a través de la vía transcelular. En algunos segmentos de la nefrona, especialmente en el túbulo proximal, el agua se reabsorbe también a través de la vía paracelular, y las sustancias disueltas en el agua, sobre todo los iones potasio, magnesio y cloro, se transportan junto al líquido que se reabsorbe entre las células.

El transporte activo primario a través de la membrana tubular está acoplado a la hidrólisis del ATP. La importancia especial del transporte activo primario es que puede mover los solutos en contra de un gradiente electroquímico. La energía necesaria para este transporte activo procede de la hidrólisis del ATP que realiza la ATPasa unida a la membrana; la ATPasa es también un componente del mecanismo de transporte que liga y mueve solutos a través

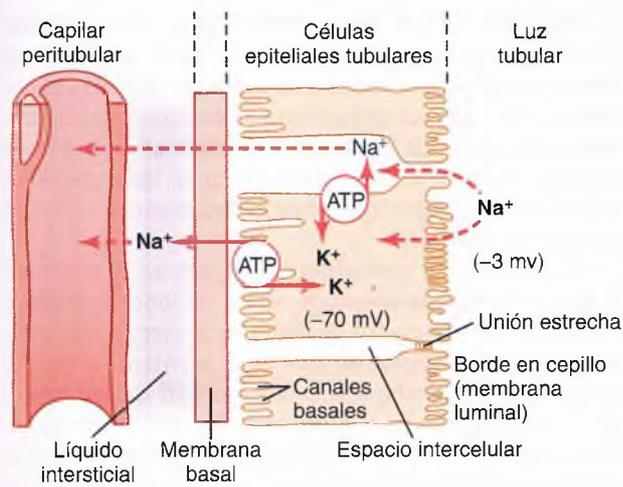


Figura 27-2 Mecanismo básico del transporte activo del sodio a través de la célula epitelial tubular. La bomba sodio-potasio transporta sodio desde el interior de la célula a través de la membrana basolateral creando una concentración intracelular de sodio baja y un potencial eléctrico intracelular negativo. La baja concentración intracelular de sodio y el potencial eléctrico negativo hacen que los iones sodio difundan desde la luz tubular hacia la célula a través del borde en cepillo.

de las membranas celulares. Los transportadores activos primarios en los riñones que conocemos son *la ATPasa sodio-potasio, la ATPasa hidrógeno, la ATPasa hidrógeno-potasio y la ATPasa calcio.*

Un buen ejemplo de un sistema de transporte activo primario es la reabsorción de iones sodio a través de la membrana tubular proximal, como se indica en la figura 27-2. En las superficies basolaterales de la célula epitelial tubular, la membrana celular tiene un amplio sistema de ATPasa sodio-potasio que hidroliza al ATP y utiliza la energía liberada para transportar los iones sodio desde el interior de la célula hasta el intersticio. Al mismo tiempo, el potasio pasa desde el intersticio al interior de la célula. El funcionamiento de esta bomba de iones mantiene una concentración intracelular de sodio baja y una concentración intracelular de potasio alta y genera una carga negativa neta de unos -70 mV dentro de la célula. Este bombeo activo de sodio de la célula a través de su membrana *basolateral* favorece la difusión pasiva del sodio a través de la membrana *luminal* de la célula, desde la luz tubular al interior de la célula por dos razones: 1) existe un gradiente de concentración que favorece la difusión del sodio hacia el interior de la célula porque la concentración intracelular de sodio es baja (12 mEq/l) y la concentración del líquido tubular es alta (140 mEq/l) y 2) el potencial intracelular negativo, de -70 mV, atrae a los iones sodio positivos que se encuentran en la luz tubular hacia el interior de la célula.

La reabsorción activa del sodio mediante la ATPasa sodio-potasio tiene lugar en la mayor parte del túbulo. En ciertas partes de la nefrona hay también medios adicionales para hacer que grandes cantidades de sodio se desplacen al interior de la célula. En el túbulo proximal hay un borde en cepillo extenso en el lado luminal de la membrana (el lado que está en contacto con la luz tubular) que multiplica aproximadamente por 20 la superficie. También existen proteínas transportadoras del sodio, que fijan los iones en el lado

luminal de la membrana y lo liberan dentro de la célula, lo que constituye una *difusión facilitada* del sodio a través de la membrana hacia el interior de la célula. Estas proteínas transportadoras son también importantes para el transporte activo secundario de otras sustancias, como la glucosa y los aminoácidos, como se comentará más adelante.

Así pues, la reabsorción neta de los iones sodio desde la luz tubular hacia la sangre supone al menos tres pasos:

1. El sodio se difunde a través de la membrana luminal (también llamada *membrana apical*) al interior de la célula siguiendo un gradiente electroquímico creado por la bomba ATPasa sodio-potasio.
2. El sodio es transportado a través de la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico por la acción de la bomba ATPasa sodio-potasio.
3. El sodio, el agua y otras sustancias se reabsorben del líquido intersticial hacia los capilares peritubulares por ultrafiltración, un proceso pasivo gobernado por gradientes de presión hidrostática y coloidsmótica.

Reabsorción activa secundaria a través de la membrana tubular. En el transporte activo secundario, dos o más sustancias se ponen en contacto con una determinada proteína de la membrana (una molécula transportadora) y ambas atraviesan juntas la membrana. Cuando una sustancia (p. ej., el sodio) difunde a favor de su gradiente electroquímico, la energía liberada se utiliza para que otra sustancia (p. ej., la glucosa) pase en contra de su gradiente electroquímico. De este modo, el transporte activo secundario no precisa energía que proceda directamente del ATP o de otras fuentes de fosfatos de alta energía. Por el contrario, la fuente directa de energía es la liberada por la difusión facilitada simultánea de otra sustancia transportada a favor de su propio gradiente electroquímico.

La figura 27-3 muestra el transporte activo secundario de la glucosa y los aminoácidos en el túbulo proximal. En ambos casos, existen proteínas transportadoras específicas en el borde en cepillo que se combinan con un ion sodio y con un aminoácido o una molécula de glucosa al mismo tiempo. Estos mecanismos de transporte son tan eficientes que eliminan prácticamente toda la glucosa y los aminoácidos de la luz tubular. Una vez dentro de la célula, la glucosa y los aminoácidos salen a través de las membranas basolaterales por difusión facilitada, gobernada por las elevadas concentraciones de glucosa y aminoácidos en la célula facilitados por proteínas transportadoras específicas.

Los *cotransportadores de glucosa y sodio (SGLT2 y SGLT1)* están situados en el borde en cepillo de las células tubulares proximales y llevan glucosa al citoplasma celular en contra de un gradiente de concentración, como se ha descrito antes. Aproximadamente el 90% de la glucosa filtrada es reabsorbido por SGLT2 en la primera parte del túbulo proximal (segmento S1) y el 10% residual es transportado por SGLT1 en los segmentos posteriores del túbulo proximal. En el lado basolateral de la membrana, la glucosa se difunde fuera de la célula a los espacios intersticiales con la ayuda de *transportadores de glucosa: GLUT2*, en el segmento S1 y *GLUT1* en la última parte (segmento S3) del túbulo proximal.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

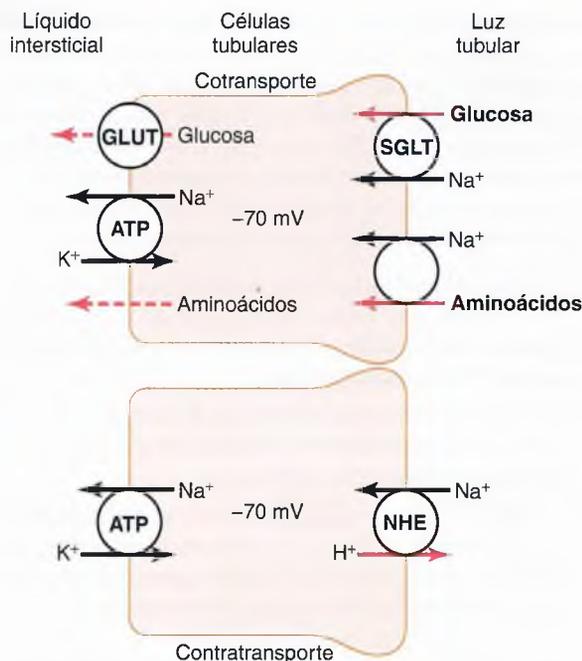


Figura 27-3 Mecanismos del transporte activo secundario. La célula superior muestra el *cotransporte* de la glucosa y de los aminoácidos junto al de los iones sodio a través del lado apical de las células epiteliales tubulares, seguido de la difusión facilitada a través de las membranas basolaterales. La célula inferior muestra el *contratransporte* de iones hidrógeno desde el interior de la célula a través de la membrana apical y hacia la luz tubular; el movimiento de iones sodio al interior de la célula, siguiendo el gradiente eléctrico establecido por la bomba sodio-potasio en la membrana basolateral, proporciona la energía para el transporte de los iones hidrógeno desde el interior de la célula hacia la luz tubular. GLUT, transportador de glucosa; NHE, intercambiador de sodio-hidrógeno; SGLT, cotransportador de sodio-glucosa.

Aunque el transporte de la glucosa contra un gradiente electroquímico no utiliza directamente el ATP, la reabsorción de la glucosa depende de la energía liberada por la bomba activa primaria ATPasa sodio-potasio situada en la membrana basolateral. Gracias a la actividad de esta bomba, se mantiene un gradiente electroquímico para la difusión facilitada del sodio a través de la membrana luminal, y es esta difusión del sodio a favor de corriente hacia el interior de la célula la que proporciona la energía para el transporte a contracorriente de la glucosa a través de la membrana luminal. Por ello, esta reabsorción de la glucosa se llama «transporte activo secundario» porque la propia glucosa se reabsorbe en contra de un gradiente electroquímico, pero es «secundario» al transporte primario activo del sodio.

Otro hecho importante es que se dice que una sustancia experimenta un transporte «activo» cuando al menos uno de los pasos de la reabsorción consiste en un transporte activo primario o secundario, aunque haya otros pasos en la reabsorción que sean pasivos. En la reabsorción de la glucosa, el transporte activo secundario se produce en la membrana luminal, mientras que la difusión facilitada pasiva tiene lugar en la membrana basolateral, y la captación pasiva por medio del flujo de masas que se produce en los capilares peritubulares.

Secreción activa secundaria hacia los túbulos.

Algunas sustancias se secretan en los túbulos mediante un transporte activo secundario. Esto supone a menudo un *contratransporte* de la sustancia junto a iones sodio. En el contratransporte, la energía liberada por el desplazamiento a favor de la corriente de una de las sustancias (p. ej., los iones sodio) permite el paso a contracorriente de una segunda sustancia en dirección opuesta.

Un ejemplo de contratransporte, que se muestra en la figura 27-3, es la secreción activa de iones hidrógeno acoplada a la reabsorción de sodio en la membrana luminal del túbulo proximal. En este caso, la entrada del sodio en la célula se combina con la expulsión de hidrógeno de la célula gracias al contratransporte sodio-hidrógeno. Este transporte está mediado por una proteína específica (*intercambiador de sodio-hidrógeno*) que se encuentra en el borde en cepillo de la membrana luminal. Conforme el sodio es transportado al interior de la célula, los iones hidrógeno son obligados a salir en dirección contraria hacia la luz tubular. En el capítulo 4 se dan más detalles sobre los principios básicos del transporte activo primario y secundario.

Pinocitosis: un mecanismo de transporte activo para reabsorber proteínas. Algunas partes del túbulo, especialmente del túbulo proximal, reabsorben moléculas grandes, como las proteínas, por *pinocitosis*. En este proceso, la proteína se une al borde en cepillo de la membrana luminal y, seguidamente, esta porción de la membrana se invagina hacia el interior de la célula hasta que forma una vesícula que contiene la proteína. Una vez dentro de la célula, la proteína se digiere en sus aminoácidos, que se reabsorben a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial. Como la pinocitosis necesita energía, se considera una forma de transporte activo.

Transporte máximo de sustancias que se reabsorben de forma activa. Para la mayoría de las sustancias que se reabsorben o excretan activamente hay un límite en la intensidad con la que pueden transportarse, denominado a menudo *transporte máximo*. Este límite se debe a la saturación de los sistemas de transporte específicos cuando la cantidad de soluto que llega al túbulo (denominada *carga tubular*) supera la capacidad de las proteínas transportadoras y enzimas específicas implicadas en el proceso de transporte.

El sistema de transporte de la glucosa en el túbulo proximal es un buen ejemplo. Normalmente no aparece glucosa medible en la orina porque casi toda la glucosa filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal. Pero cuando la carga filtrada supera la capacidad de los túbulos de reabsorber la glucosa, se produce la excreción de glucosa en la orina.

En el adulto, el transporte máximo de glucosa es como media alrededor de 375 mg/min, mientras que la carga filtrada de glucosa es de unos 125 mg/min ($FG \times \text{glucosa plasmática} = 125 \text{ ml/min} \times 1 \text{ mg/ml}$). Con incrementos acentuados del FG o de la concentración plasmática de glucosa que incrementen la carga filtrada de glucosa por encima de los 375 mg/min, el exceso de glucosa filtrada no se reabsorbe y pasa a la orina.

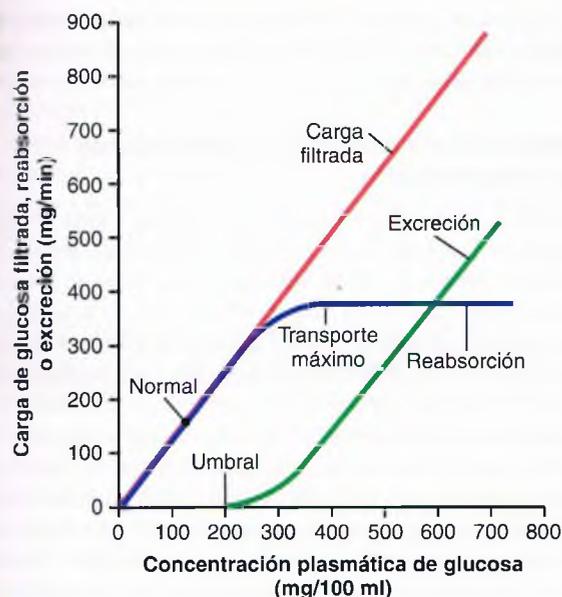


Figura 27-4 Relaciones entre la carga filtrada de glucosa, la reabsorción de glucosa por los túbulos renales y la excreción de glucosa en la orina. El *transporte máximo* es la intensidad máxima con la que puede reabsorberse la glucosa desde los túbulos. El *umbral* para la glucosa se refiere a la carga de glucosa en que esta empieza a excretarse en la orina.

La figura 27-4 muestra la relación que hay entre la concentración plasmática de glucosa, la carga filtrada de glucosa, el transporte máximo tubular de glucosa y el grado de pérdida de glucosa en la orina. Obsérvese que cuando la concentración plasmática de glucosa es de 100 mg/100 ml y la carga filtrada está en su valor normal, 125 mg/min, no hay pérdida de glucosa en la orina. Pero cuando la concentración plasmática de glucosa supera los 200 mg/100 ml, lo que aumenta la carga filtrada a unos 250 mg/min, comienza a aparecer una pequeña cantidad de glucosa en la orina. Este punto se denomina *umbral* para la glucosa. *Obsérvese que esta aparición de glucosa en la orina (en su umbral) tiene lugar antes de que se alcance el transporte máximo.* Una razón de esta diferencia entre el umbral y el transporte máximo es que no todas las nefronas tienen el mismo transporte máximo para la glucosa y algunas empiezan así a excretar glucosa antes de que otras hayan alcanzado su transporte máximo. *El transporte global máximo en los riñones, que es normalmente de unos 375 mg/min, se alcanza cuando todas las nefronas han alcanzado su capacidad máxima de reabsorber glucosa.*

La glucosa plasmática de una persona sana casi nunca es tan alta como para provocar la excreción de glucosa en la orina, incluso tras una comida. Pero en la *diabetes mellitus* incontrolada, la glucosa plasmática puede aumentar a cifras altas y hacer que la carga filtrada de glucosa supere el transporte máximo y dé lugar a una excreción urinaria de glucosa. Algunos de los máximos transportes importantes para las sustancias que se *reabsorben activamente* por los túbulos son los siguientes:

Sustancia	Transporte máximo
Glucosa	375 mg/min
Fosfato	0,1 mM/min
Sulfato	0,06 mM/min
Aminoácidos	1,5 mM/min
Urato	15 mg/min
Lactato	75 mg/min
Proteína plasmática	30 mg/min

Transportes máximos para sustancias que se secretan de forma activa. Las sustancias que se *secretan de forma activa* también exhiben transportes máximos como sigue:

Sustancia	Transporte máximo
Creatinina	16 mg/min
Ácido paraaminohiápúrico	80 mg/min

Sustancias que se transportan de forma activa pero no exhiben transporte máximo. La razón de que solutos con transporte activo muestren a menudo un transporte máximo es que el sistema transportador se satura a medida que la carga tubular aumenta. *Algunas sustancias que se reabsorben de forma pasiva no muestran un transporte máximo* porque la intensidad de su transporte está determinada por otros factores, como: 1) el gradiente electroquímico para la difusión de la sustancia a través de la membrana; 2) la permeabilidad de la membrana para la sustancia, y 3) el tiempo que el líquido que contiene la sustancia permanece dentro del túbulo. Al transporte de este tipo se le denomina *transporte de gradiente-tiempo* porque la intensidad del transporte depende del gradiente electroquímico y del tiempo que la sustancia está en el túbulo, lo que a su vez depende del flujo tubular.

Algunas sustancias con transporte activo también tienen características de transporte gradiente-tiempo. Un ejemplo es la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. La principal razón de que el transporte de sodio en el túbulo proximal no muestre un transporte máximo es que otros factores limitan la reabsorción junto a la intensidad máxima de transporte activo. Por ejemplo, en los túbulos proximales la capacidad de transporte máximo de la bomba ATPasa sodio-potasio basolateral suele ser mucho mayor que la intensidad real de la reabsorción neta de sodio. Una de las razones de esto es que una cantidad significativa de sodio transportado fuera de la célula vuelve a la luz tubular a través de las uniones epiteliales estrechas. La intensidad de este flujo retrógrado depende de varios factores, como: 1) la permeabilidad de las uniones estrechas y 2) las fuerzas físicas intersticiales, que determinan la intensidad de la reabsorción del flujo en masa desde el líquido intersticial hasta los capilares peritubulares. Luego el transporte del sodio en los túbulos proximales obedece sobre todo a los principios del transporte gradiente-tiempo en lugar de a las características del transporte tubular máximo. Esto significa que cuanto mayor sea la concentración de sodio en los túbulos proximales, mayor

será su reabsorción. Además, cuanto más lento sea el flujo de líquido tubular, mayor será el porcentaje de sodio que puede reabsorberse de los túbulos proximales.

En las partes más distales de la nefrona, las células epiteliales tienen más uniones estrechas y transportan mucho menos sodio. En estos segmentos, la reabsorción del sodio muestra un transporte máximo similar al de otras sustancias con un transporte activo. Además, este transporte máximo puede aumentar por la acción de ciertas hormonas, como la *aldosterona*.

La reabsorción pasiva del agua mediante ósmosis está acoplada sobre todo a la reabsorción de sodio

Cuando los solutos se transportan fuera del túbulo mediante un transporte activo primario o secundario, sus concentraciones tienden a reducirse dentro del túbulo y a aumentar en el intersticio renal. Esto crea una diferencia de concentración que produce la ósmosis del agua en la misma dirección que la de los solutos que se transportan, desde la luz tubular hacia el intersticio renal. Algunas partes del túbulo renal, en especial el túbulo proximal, son muy permeables al agua, y la reabsorción del agua es tan rápida que sólo hay un gradiente de concentración pequeño para los solutos que atraviesan la membrana tubular.

Una gran parte del flujo osmótico de agua en los túbulos proximales se produce a través de las también conocidas como *uniones estrechas* que hay entre las células epiteliales y a través de las propias células. La razón de esto, ya comentada, es que las uniones entre las células no son tan estrechas como su nombre implica y permiten que se difunda una cantidad significativa de agua y pequeños iones. Esto es especialmente cierto en los túbulos proximales, que tienen una permeabilidad alta al agua y una permeabilidad pequeña, pero significativa, a la mayoría de los iones, como sodio, cloro, potasio, calcio y magnesio.

A medida que el agua se mueve a través de las uniones estrechas por ósmosis, también puede llevar algunos de los solutos, un proceso llamado *arrastre del disolvente*. Y debido a que la reabsorción de agua, solutos orgánicos e iones está acoplada a la reabsorción de sodio, los cambios en la reabsorción de sodio influyen significativamente en la reabsorción del agua y de muchos otros solutos.

En las partes más distales de la nefrona, comenzando en el asa de Henle y siguiendo hasta el túbulo colector, las uniones estrechas se hacen menos permeables al agua y los solutos, y las células epiteliales también tienen una menor área superficial de membrana. Por eso el agua no puede moverse fácilmente a través de las estrechas uniones de la membrana tubular por ósmosis. Sin embargo, la hormona antidiurética (ADH) aumenta mucho la permeabilidad al agua en los túbulos distal y colector, como se comentará después.

Luego el movimiento del agua a través del epitelio tubular puede tener lugar sólo si la membrana es permeable al agua, sin importar la magnitud del gradiente osmótico. En el túbulo proximal la permeabilidad al agua es siempre elevada y el agua se reabsorbe tan rápidamente como los solutos. En la forma ascendente del asa de Henle, la permeabilidad al agua es siempre baja, de manera que casi no se reabsorbe agua a pesar del gran gradiente osmótico. La permeabilidad al agua

en las últimas partes de los túbulos (los túbulos distales, los túbulos colectores y los conductos colectores) puede ser alta o baja dependiendo de la presencia o no de ADH.

Reabsorción de cloro, urea y otros solutos por difusión pasiva

Cuando se reabsorbe el sodio a través de la célula epitelial tubular, se transportan iones negativos como el cloro junto al sodio debido a los potenciales eléctricos. Es decir, el transporte de iones sodio con carga positiva fuera de la luz deja el interior de la luz con carga negativa respecto al líquido intersticial. Esto hace que los iones cloro difundan *pasivamente* a través de la *vía paracelular*. Se produce una reabsorción adicional de iones cloro por un gradiente de concentración de cloro que se forma cuando el agua se reabsorbe del túbulo por ósmosis, lo que concentra los iones cloro en la luz tubular (fig. 27-5). Por tanto, la reabsorción activa de sodio está muy bien acoplada a la reabsorción pasiva de cloro a través de un potencial eléctrico y un gradiente de concentración de cloro.

Los iones cloro pueden reabsorberse también mediante un transporte activo secundario. El más importante de los procesos activos secundarios para la reabsorción del cloro consiste en el cotransporte del cloro con el sodio a través de la membrana luminal.

La urea también se reabsorbe de forma pasiva del túbulo, pero en un grado mucho menor que los iones cloro. A medida que el agua se reabsorbe de los túbulos (por ósmosis acoplada a la reabsorción de sodio), la concentración de urea en la luz tubular aumenta (v. fig. 27-5). Esto crea un gradiente de concentración que favorece la reabsorción de urea. Pero la urea no atraviesa el túbulo con tanta facilidad como el agua. En algunas partes de la nefrona, en especial en el conducto colector de la médula interna, la reabsorción pasiva de la urea está facilitada por *transportadores específicos de la urea*. A pesar de todo, sólo la mitad de la urea que se filtra por los capilares glomerulares se reabsorbe de los túbulos. El resto de la urea pasa a la orina, lo que permite a los riñones excretar grandes cantidades de este producto de desecho del metabolismo. En los mamíferos, más del 90% del nitrógeno

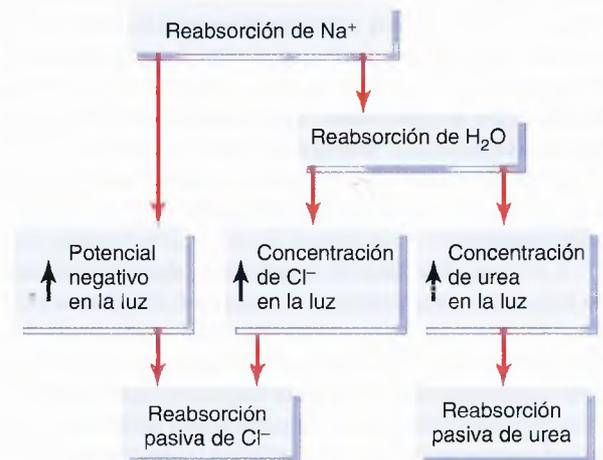


Figura 27-5 Mecanismos por los cuales la reabsorción del agua, el cloro y la urea se acoplan a la reabsorción de sodio.

de desecho, generado principalmente en el hígado como un producto del metabolismo proteico, se excreta normalmente por los riñones como urea.

Otro producto de desecho del metabolismo, la creatinina, es una molécula aún mayor que la urea y prácticamente no atraviesa la membrana tubular. Por tanto, casi nada de la creatinina filtrada se reabsorbe y casi toda la creatinina filtrada en el glomérulo se excreta en la orina.

Reabsorción y secreción a lo largo de diferentes partes de la nefrona

En las secciones anteriores hemos comentado los principios básicos mediante los cuales se transportan a través de la membrana tubular el agua y los solutos. Con estas generalizaciones en mente, ahora podemos exponer las diferentes características de cada segmento tubular que hacen posible que realicen sus funciones excretoras específicas. Sólo se exponen las funciones del transporte tubular que son cuantitativamente más importantes, especialmente en lo que tiene que ver con la reabsorción de sodio, cloro y agua. En capítulos posteriores expondremos la reabsorción y secreción de otras sustancias específicas en diferentes partes del sistema tubular.

Reabsorción en el túbulo proximal

Alrededor del 65% de la carga filtrada de sodio y agua y algo menos del cloro filtrado se reabsorbe normalmente en el túbulo proximal antes de que el filtrado alcance el asa de Henle. Estos porcentajes pueden aumentar o disminuir en diferentes condiciones fisiológicas, como se comentará después.

Los túbulos proximales tienen una elevada capacidad de reabsorción activa y pasiva. La elevada capacidad del túbulo proximal para la reabsorción se debe a sus características celulares especiales, como se muestra en la figura 27-6. Las células epiteliales tubulares proximales tienen un metabolismo alto y un gran número de mitocondrias para apoyar los potentes procesos de transporte activo. Además, las células tubulares proximales tienen un borde en cepillo extenso en el lado luminal (apical) de la membrana, así como un laberinto extenso de canales intercelulares y basales, todos los cuales proporcionan juntos una superficie de membrana extensa en los lados luminal y basolateral del epitelio para un transporte rápido de los iones sodio y de otras sustancias.

La extensa superficie de membrana del borde en cepillo epitelial está también cargada de moléculas transportadoras proteicas que transportan una gran fracción de los iones sodio a través de la membrana luminal ligadas a un mecanismo de *cotransporte* de múltiples nutrientes orgánicos, como aminoácidos y glucosa. El sodio adicional se transporta desde la luz tubular hacia la célula por mecanismos de *contratransporte*, que reabsorben el sodio mientras secretan otras sustancias a la luz tubular, en especial iones hidrógeno. Como se comentó en el capítulo 30, la secreción de iones hidrógeno hacia la luz tubular es un paso importante en la extracción de iones bicarbonato desde el túbulo

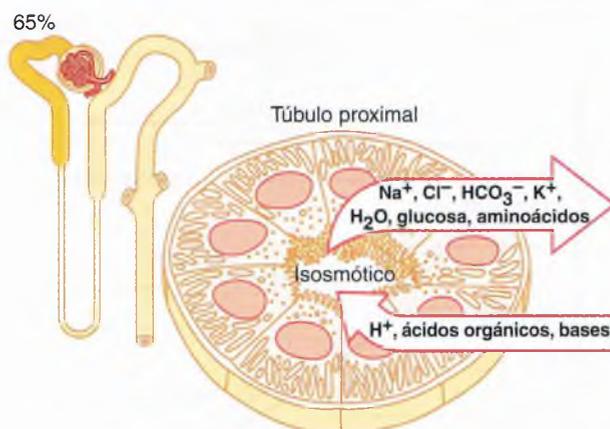


Figura 27-6 Ultraestructura celular y características del transporte primario del túbulo proximal. Los túbulos proximales reabsorben alrededor del 65% del sodio, el cloro, el bicarbonato y el potasio filtrados y casi toda la glucosa y los aminoácidos. Los túbulos proximales también secretan ácidos orgánicos, bases e iones hidrógeno hacia la luz tubular.

(combinando H^+ con HCO_3^- para formar H_2CO_3 , que tiende a disociarse en H_2O y CO_2).

Aunque la bomba ATPasa sodio-potasio es el principal medio para la reabsorción del sodio, el cloro y el agua a través del túbulo proximal, hay ciertas diferencias en los mecanismos por los cuales el sodio y el cloro se transportan a través del lado luminal de las porciones inicial y final de la membrana tubular proximal.

En la primera mitad del túbulo proximal, el sodio se reabsorbe mediante cotransporte junto a la glucosa, los aminoácidos y otros solutos. Pero en la segunda mitad del túbulo proximal, poca glucosa y aminoácidos quedan por reabsorber. En cambio, el sodio se reabsorbe ahora sobre todo con iones de cloro. La segunda mitad del túbulo proximal tiene una concentración relativamente alta de cloro (alrededor de 140 mEq/l) comparada con la primera parte del túbulo proximal (unos 105 mEq/l), porque cuando se reabsorbe el cloro, se transporta preferentemente con glucosa, bicarbonato e iones orgánicos en la primera parte del túbulo proximal, dejando detrás una solución que contiene una mayor concentración de cloro. En la segunda mitad del túbulo proximal, la mayor concentración de cloro favorece la difusión de este ion desde la luz tubular a través de las uniones intercelulares hacia el líquido intersticial renal. También pueden reabsorberse pequeñas cantidades de cloruro a través de canales de cloruro específicos en la membrana celular tubular proximal.

Concentraciones de solutos a lo largo del túbulo proximal. La figura 27-7 resume los cambios en la concentración de varios solutos a lo largo del túbulo proximal. Aunque la *cantidad* de sodio en el líquido tubular se reduce mucho a lo largo del túbulo proximal, la *concentración* de sodio (y la osmolaridad total) permanecen relativamente constantes debido a que la permeabilidad al agua de los túbulos proximales es tan grande que la reabsorción de agua va a la par que la reabsorción del sodio. Ciertos solutos orgánicos, como la glucosa, los aminoácidos y el bicarbonato, se reabsorben con mucha mayor avidez que el agua, de manera que su concentración se reduce

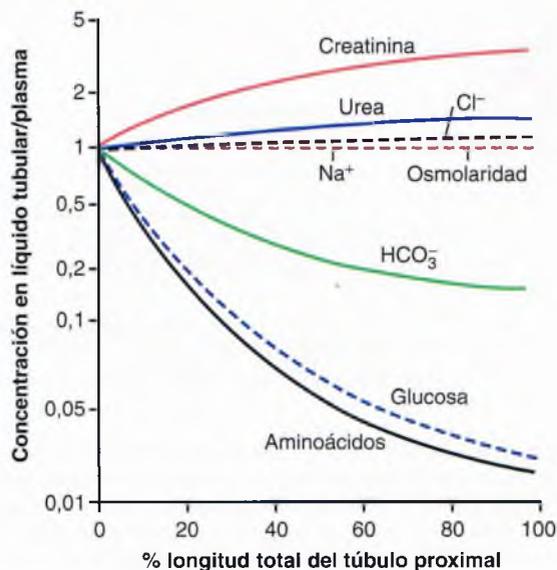


Figura 27-7 Cambios en la concentración de diferentes sustancias en el líquido tubular a lo largo del túbulo contorneado proximal respecto a las concentraciones de estas sustancias en el plasma y en el filtrado glomerular. Un valor de 1 indica que la concentración de la sustancia en el líquido tubular es la misma que su concentración en el plasma. Los valores por debajo de 1 indican que la sustancia se reabsorbe con más avidez que el agua, mientras que los valores superiores a 1 indican que la sustancia se reabsorbe en menor grado que el agua o se secreta a los túbulos.

mucho a lo largo de la longitud del túbulo proximal. Otros solutos orgánicos que son menos difusibles y no se reabsorben activamente, como la creatinina, aumentan su concentración a lo largo del túbulo proximal. La concentración total de solutos, que refleja la osmolaridad, sigue siendo prácticamente la misma a lo largo del túbulo proximal por la permeabilidad muy elevada de esta parte de la nefrona al agua.

Secreción de ácidos y bases orgánicas por el túbulo proximal. El túbulo proximal es también un lugar importante para la secreción de ácidos y bases orgánicas como las *sales biliares*, el *oxalato*, el *urato* y las *catecolaminas*. Muchas de estas sustancias son productos finales del metabolismo y deben eliminarse rápidamente del organismo. La *secreción* de estas sustancias en el túbulo proximal más la *filtración* en el túbulo proximal por los capilares glomerulares y la casi total falta de reabsorción por los túbulos contribuyen, todos combinados, a su excreción rápida en la orina.

Además de los productos de desecho del metabolismo, los riñones secretan muchos fármacos o toxinas potencialmente peligrosos directamente a través de las células tubulares hacia los túbulos y eliminan rápidamente estas sustancias de la sangre. En el caso de ciertos fármacos, como la penicilina y los salicilatos, esta rápida depuración renal dificulta el mantenimiento de concentraciones eficaces de los fármacos.

Otro compuesto que se secreta rápidamente en el túbulo proximal es el ácido paraaminohipúrico (PAH). El PAH se secreta con tanta rapidez que la persona media puede depurar alrededor del 90% del PAH del plasma que fluye por los

riñones y excretarlo en la orina. Por esta razón, el aclaramiento de PAH se usa para calcular el flujo plasmático renal, como se comenta después.

Transporte de solutos y agua en el asa de Henle

El asa de Henle consta de tres segmentos con funciones diferentes: el *segmento descendente fino*, el *segmento ascendente fino* y el *segmento ascendente grueso*. Los segmentos descendente fino y ascendente fino, como sus nombres implican, tienen membranas epiteliales finas sin bordes en cepillo, pocas mitocondrias y niveles mínimos de actividad metabólica (fig. 27-8).

La parte descendente del segmento fino es muy permeable al agua y moderadamente a la mayoría de los solutos, incluidos la urea y el sodio. La función de este segmento de la nefrona es sobre todo permitir la difusión simple de las sustancias a través de sus paredes. Alrededor del 20% del agua filtrada se reabsorbe en el asa de Henle, y casi todo esto ocurre en la rama descendente fina. La rama ascendente, incluidas las porciones fina y gruesa, es casi impermeable al agua, una característica que es importante para concentrar la orina.

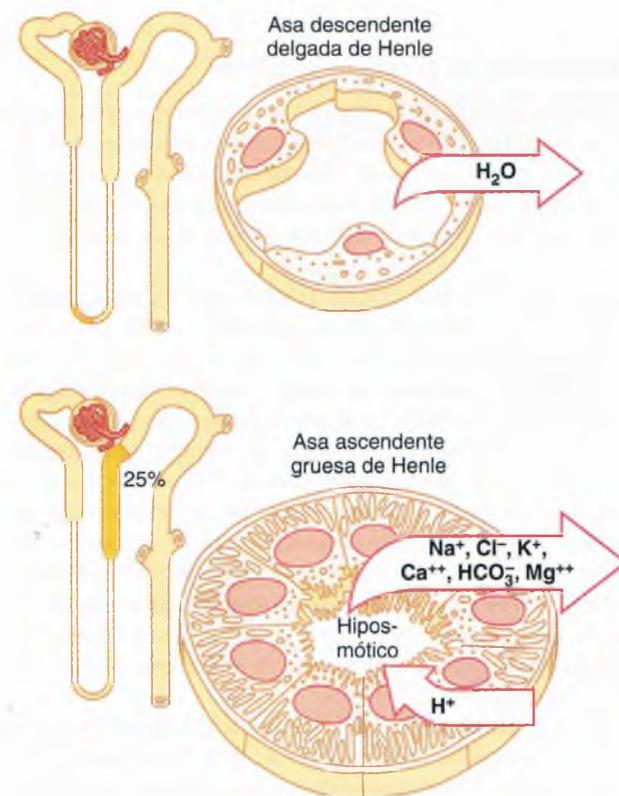


Figura 27-8 Ultraestructura celular y características del transporte en la rama descendente delgada del asa de Henle (*arriba*) y el segmento ascendente grueso del asa de Henle (*abajo*). La parte descendente del segmento fino del asa de Henle es muy permeable al agua y moderadamente permeable a la mayoría de los solutos, pero tiene pocas mitocondrias y poca o ninguna reabsorción activa. La rama ascendente gruesa del asa de Henle reabsorbe alrededor del 25% de las cargas filtradas de sodio, cloro y potasio, así como grandes cantidades de calcio, bicarbonato y magnesio. Este segmento también secreta iones hidrógeno hacia la luz tubular.

El segmento grueso del asa de Henle, que comienza en la mitad de la rama ascendente, tiene células epiteliales gruesas que tienen una elevada actividad metabólica y son capaces de una reabsorción activa del sodio, el cloro y el potasio (v. fig. 27-8). Alrededor del 25% de las cargas filtradas de sodio, cloro y potasio se reabsorben en el asa de Henle, sobre todo en la rama ascendente gruesa. También se reabsorben cantidades considerables de otros iones, como calcio, bicarbonato y magnesio, en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El segmento fino de la rama ascendente tiene un capacidad de reabsorción mucho menor que el segmento grueso y la rama descendente fina no reabsorbe cantidades significativas de ninguno de estos solutos.

Un componente importante de la reabsorción de solutos en la rama ascendente gruesa es la bomba ATPasa sodio-potasio en las membranas basolaterales de la célula epitelial. Como en el túbulo proximal, la reabsorción de otros solutos en el segmento grueso del asa ascendente de Henle está muy ligada a la capacidad de reabsorción de la bomba ATPasa sodio-potasio, que mantiene una concentración intracelular baja de sodio. La baja concentración intracelular de sodio proporciona a su vez un gradiente favorable para el movimiento del sodio desde el líquido tubular hasta la célula. *En el asa ascendente gruesa, el movimiento del sodio a través de la membrana luminal está mediado sobre todo por un cotransportador de 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio* (fig. 27-9). Esta proteína cotransportadora de la membrana luminal usa la energía potencial liberada por la difusión a favor de corriente del sodio hacia el interior de la célula para dirigir la reabsorción del potasio al interior de la célula frente al gradiente de concentración.

La rama ascendente gruesa del asa de Henle es el lugar de acción de los poderosos *diuréticos de «asa» furosemida, ácido etacrínico y bumetanida*, todos los cuales inhiben la acción del cotransportador sodio 2-cloro potasio. Estos diuréticos se comentan en el capítulo 31.

La rama ascendente gruesa tiene también un mecanismo de contratransporte sodio-hidrógeno en su membrana celular luminal que media la reabsorción de sodio y en la secreción de hidrógeno en este segmento (v. fig. 27-9).

También tiene lugar una reabsorción paracelular significativa de cationes, como Mg^{++} , Ca^{++} , Na^+ y K^+ , en la rama ascendente gruesa debido a la carga positiva ligera de la luz tubular respecto al líquido intersticial. Aunque el cotransportador 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio mueve igual cantidad de cationes y aniones al interior de la célula, hay una ligera retrodifusión de iones potasio a la luz, lo que crea una carga positiva de unos +8 mV en la luz tubular. Esta carga positiva fuerza a cationes, como el Mg^{++} y el Ca^{++} , a difundir desde la luz tubular y a través del espacio paracelular hacia el líquido intersticial.

El segmento grueso del asa ascendente de Henle es casi impermeable al agua. Luego la mayor parte del agua que llega a este segmento permanece en el túbulo, a pesar de la reabsorción de grandes cantidades de soluto. El líquido tubular en la rama ascendente se diluye mucho y fluye hacia el túbulo distal, una característica que es importante para permitir a los riñones diluir o concentrar la orina en diferentes condiciones, como comentamos con más detalle en el capítulo 28.

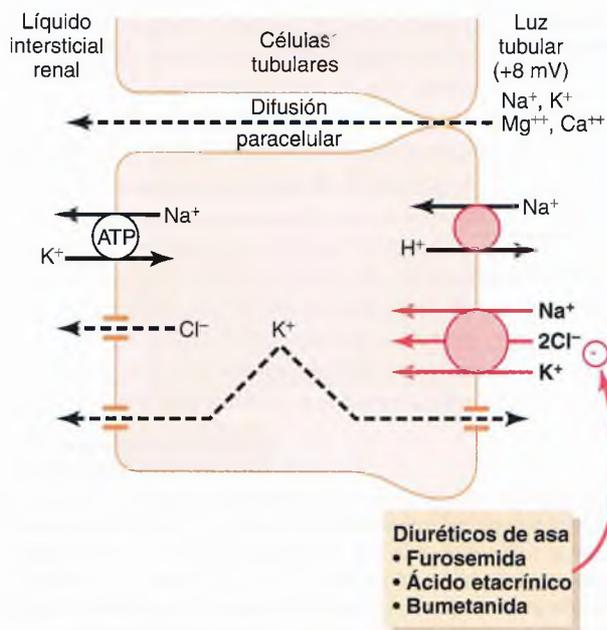


Figura 27-9 Mecanismos del transporte del sodio, el cloro y el potasio en el asa ascendente gruesa de Henle. La bomba ATPasa sodio-potasio en la porción basolateral de la membrana celular mantiene una concentración intracelular de sodio baja y un potencial eléctrico negativo en la célula. El cotransportador 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio en la membrana luminal transporta estos tres iones desde la luz tubular hacia las células usando la energía potencial liberada por difusión del sodio siguiendo un gradiente electroquímico dentro de las células. El sodio también se transporta al interior de la célula tubular mediante un contratransporte de sodio-hidrógeno. La carga positiva (+8 mV) de la luz tubular respecto al líquido intersticial fuerza a cationes como el Mg^{++} y el Ca^{++} a difundir desde la luz al líquido intersticial a través de la vía paracelular.

Túbulo distal

El segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle se vacía en el *túbulo distal*. La porción inicial del túbulo distal conforma la *mácula densa*, un grupo de células epiteliales densamente empaquetadas que es parte del *complejo yuxtaglomerular* que proporciona un control de retroalimentación del FG y del flujo sanguíneo en esta misma nefrona.

La siguiente parte del túbulo distal está muy contorneada y cuenta con muchas de las características reabsorptivas del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle. Es decir, que reabsorbe con avidez la mayoría de los iones, incluidos el sodio, el potasio y el cloro, pero es casi totalmente impermeable al agua y a la urea. Por esta razón se le denomina *segmento diluyente*, porque también diluye el líquido tubular.

Alrededor del 5% de la carga filtrada de cloruro de sodio se reabsorbe en la primera parte del túbulo distal. El *cotransportador sodio-cloro* mueve el cloruro de sodio desde la luz tubular hasta el interior de la célula, y la bomba ATPasa sodio-potasio transporta el sodio fuera de la célula a través de la membrana basolateral (fig. 27-10). El cloro se difunde fuera de la célula hacia el líquido intersticial renal a través de canales del cloro presentes en la membrana basolateral.

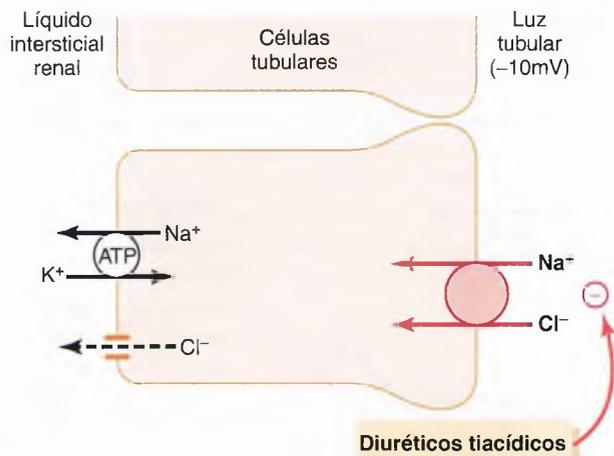


Figura 27-10 Mecanismo del transporte de cloruro de sodio en la primera porción del túbulo distal. El sodio y el cloro se transportan desde la luz tubular hacia la célula por medio de un cotransportador que inhiben los diuréticos tiazídicos. El sodio es bombeado fuera de la célula por la ATPasa sodio-potasio y el cloro se difunde hacia el líquido intersticial a través de los canales del cloro.

Los *diuréticos tiazídicos*, que se usan ampliamente para tratar trastornos como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, inhiben el cotransportador sodio-cloro.

Porción final del túbulo distal y túbulo colector cortical

La segunda mitad del túbulo distal y el túbulo colector cortical situado a continuación tienen características funcionales similares. Están compuestos de dos tipos especiales de células, las *células principales* y *células intercaladas* (fig. 27-11). Las células principales reabsorben sodio y agua de la luz y secretan iones potasio a la luz. Las células intercaladas reabsorben iones potasio y secretan iones hidrógeno a la luz tubular.

Las células principales reabsorben sodio y secretan potasio. La *reabsorción* de sodio y la *secreción* de potasio por las células principales depende de la actividad de la bomba ATPasa sodio-potasio presente en la membrana basolateral de cada célula (fig. 27-12). Esta bomba mantiene una concentración baja de sodio dentro de la célula y, por tanto, favorece la difusión del sodio al interior de la célula a través de canales especiales. La secreción de potasio por estas células desde la sangre y hacia la luz tubular se hace en dos pasos: 1) el potasio entra en la célula por la acción de la bomba ATPasa sodio-potasio, que mantiene una concentración intracelular de potasio alta, y 2) una vez en la célula, el potasio se difunde siguiendo su gradiente de concentración a través de la membrana luminal hacia el líquido tubular.

Las células principales son los primeros lugares de acción de los *diuréticos ahorradores de potasio*, como espironolactona, eplerenona, amilorida y triamtereno. Los antagonistas de los receptores de *espironolactona* y *eplerenona* compiten con la aldosterona por sus receptores en las células principales y por tanto inhiben los efectos estimuladores de esta hormona sobre la reabsorción de sodio y

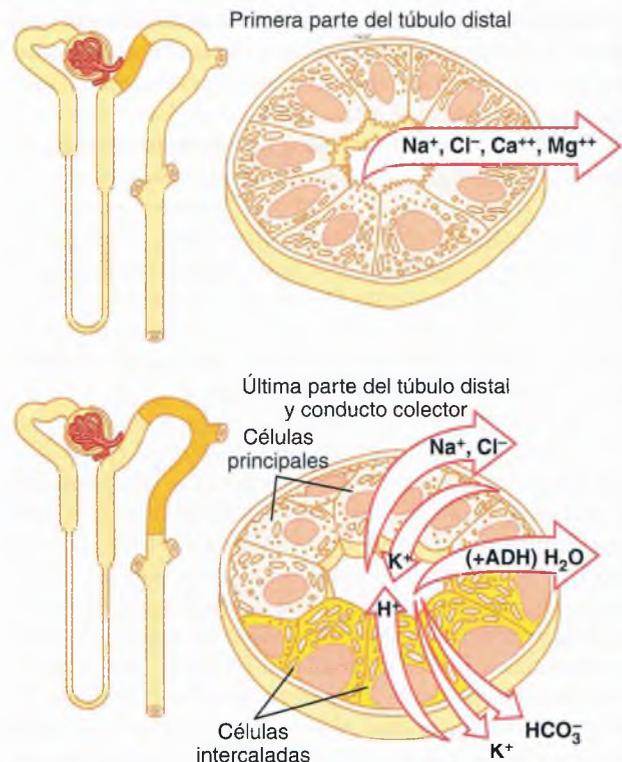


Figura 27-11 Ultraestructura celular y características del transporte de la primera parte del túbulo distal y de la última parte del túbulo distal y conducto colector. La primera parte del túbulo distal tiene muchas de las características de la rama ascendente gruesa del asa de Henle y reabsorbe sodio, cloro, calcio y magnesio, pero es casi impermeable al agua y a la urea. La última parte del túbulo distal y los túbulos colectores corticales están compuestos por dos tipos especiales de células, las *células principales* y las *células intercaladas*. Las células principales reabsorben sodio de la luz y secretan potasio hacia la luz. Las células intercaladas reabsorben iones potasio y bicarbonato de la luz y secretan iones hidrógeno a la luz. La reabsorción de agua desde este segmento tubular está controlada por la concentración de *hormona anti-diurética*.

la secreción de potasio. La *amilorida* y el *triamtereno* son bloqueantes de los canales del sodio que inhiben directamente la entrada del sodio en los canales del sodio de las membranas luminales y así reducen la cantidad de sodio que puede transportarse a través de las membranas basolaterales por medio de la bomba ATPasa sodio-potasio. Esto reduce a su vez el transporte de potasio al interior de las células y disminuye finalmente la secreción de potasio al líquido tubular. Por esta razón, los bloqueantes de los canales del sodio y los antagonistas de la aldosterona reducen la excreción urinaria de potasio y actúan como diuréticos ahorradores de potasio.

Las células intercaladas secretan iones hidrógeno y reabsorben iones bicarbonato y potasio. La secreción de iones hidrógeno en las células intercaladas está mediada por un transportador hidrógeno-ATPasa. El hidrógeno se genera en esta célula por la acción de la anhidrasa carbónica sobre el agua y el dióxido de carbono para formar ácido carbónico, que después se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato. Los iones hidrógeno se secretan después hacia la luz tubular, y por

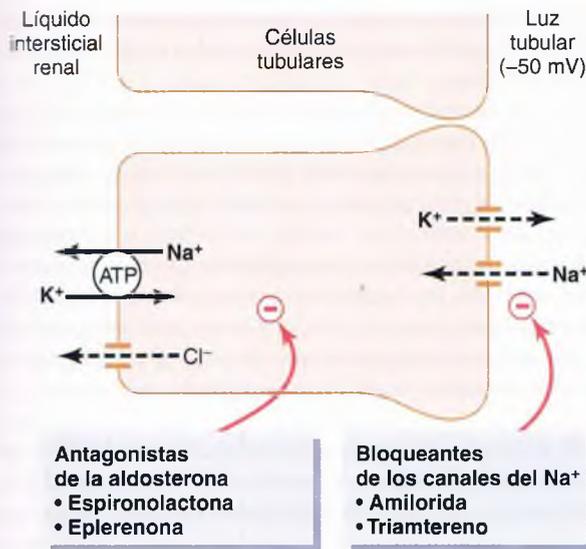


Figura 27-12 Mecanismo de la reabsorción de cloruro de sodio y de la secreción de potasio en la última parte de los túbulos distales y en los túbulos colectores corticales. El sodio entra en la célula a través de canales especiales y es transportado fuera de la célula por la bomba ATPasa sodio-potasio. Los antagonistas de la aldosterona compiten con la aldosterona por los sitios de unión en la célula y por ello inhiben los efectos de la aldosterona de estímulo de la absorción de sodio y de la secreción de potasio. Los bloqueantes de los canales del sodio inhiben directamente la entrada de sodio en los canales del sodio.

cada ion hidrógeno secretado queda disponible un ion bicarbonato para su reabsorción a través de la membrana basolateral. En el capítulo 30 se presenta una revisión más detallada de este mecanismo. Las células intercaladas también pueden reabsorber iones potasio.

Las características funcionales de la *porción final del túbulo distal* y del *túbulo colector cortical* pueden resumirse como sigue:

1. Las membranas tubulares de los dos segmentos son casi completamente impermeables a la urea, de forma similar al segmento diluyente de la primera parte del túbulo distal; luego casi toda la urea que entra en estos segmentos atraviesa el túbulo colector para su excreción en la orina, aunque se produce una cierta reabsorción de urea en los conductos colectores medulares.
2. La porción final del túbulo distal y el túbulo colector cortical reabsorben iones sodio y su intensidad está controlada por hormonas, en especial por la aldosterona. Al mismo tiempo, estos segmentos secretan iones potasio desde la sangre capilar peritubular hacia la luz tubular, un proceso que también está controlado por la aldosterona y otros factores como la concentración de iones potasio en los líquidos corporales.
3. Las *células intercaladas* de estos segmentos de la nefrona secretan ávidamente iones hidrógeno mediante un mecanismo *hidrógeno-ATPasa*. Este proceso es diferente a la secreción activa secundaria de los iones hidrógeno que tenía lugar en el túbulo proximal porque es capaz de secretar iones hidrógeno en contra de un gran gradiente de concentración, hasta de 1.000 a 1. Esto contrasta

con el gradiente relativamente pequeño (4-10 veces) de iones hidrógeno que puede alcanzarse mediante secreción activa secundaria en el túbulo proximal. Luego las células intercaladas desempeñan una función clave en la regulación acidobásica de los líquidos corporales.

4. La permeabilidad al agua de la porción final del túbulo distal y del conducto colector cortical está controlada por la concentración de *ADH*, que también se llama *vasopresina*. Con concentraciones altas de ADH, estos segmentos tubulares permanecen permeables al agua, pero sin ADH son prácticamente impermeables a ella. Esta característica especial proporciona un importante mecanismo de control del grado de dilución o concentración de la orina.

Conducto colector medular

Aunque los conductos colectores medulares reabsorben menos del 10% del agua y del sodio filtrados, son el lugar final de procesamiento de la orina y, por ello, desempeñan una función muy importante en la determinación de la eliminación final en la orina de agua y de solutos.

Las células epiteliales de los conductos colectores tienen una forma casi cúbica con superficies lisas y un número relativamente reducido de mitocondrias (fig. 27-13). Las características especiales de este segmento tubular son:

1. La permeabilidad al agua del conducto colector medular está controlada por la concentración de ADH. Con concentraciones altas de ADH, el agua se reabsorbe ávidamente en el intersticio medular, lo que reduce el volumen de orina y concentra la mayoría de los solutos en ella.
2. Al contrario que el túbulo colector cortical, el conducto colector medular es permeable a la urea y existen *transportadores de urea* especiales que facilitan la difusión de la urea a través de las membranas luminales y basolaterales. Luego parte de la urea tubular se reabsorbe en el intersticio medular, lo que ayuda a aumentar la osmolalidad en esta región de los riñones y contribuye a la capacidad glo-

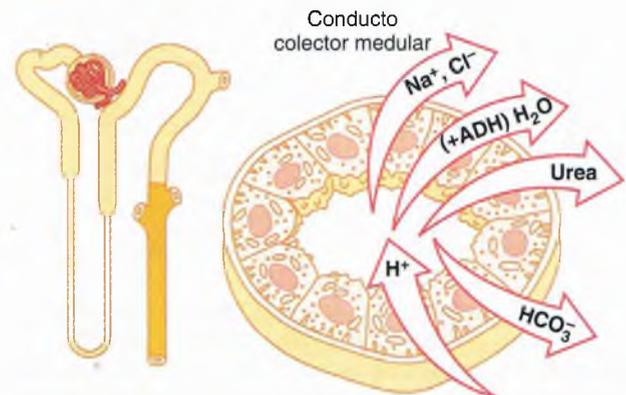


Figura 27-13 Ultraestructura celular y características del transporte del conducto colector medular. Los conductos colectores medulares reabsorben activamente sodio, secretan iones hidrógeno y son permeables a la urea, que es reabsorbida en estos segmentos tubulares. La reabsorción del agua en los conductos colectores medulares está controlada por la concentración de la hormona antidiurética.

bal de los riñones de formar una orina concentrada. Esto se trata en el capítulo 28.

- El conducto colector medular es capaz de secretar iones hidrógeno contra un gran gradiente de concentración, como ocurre en el túbulo colector cortical. Luego el conducto colector medular también participa en la regulación del equilibrio acidobásico.

Resumen de las concentraciones de diferentes solutos en diferentes segmentos tubulares

Que se concentre en el líquido tubular está determinado por el grado relativo de reabsorción de ese soluto frente a la reabsorción del agua. Si se reabsorbe un mayor porcentaje de agua, la sustancia se concentra. Si se reabsorbe un mayor porcentaje de soluto, la sustancia se diluye.

La figura 27-14 muestra el grado de concentración de varias sustancias en diferentes segmentos tubulares. Todos los valores de esta figura representan la concentración del líquido tubular dividida por la concentración plasmática de una sustancia. Si se supone que la concentración plasmática de la sustancia es constante, cualquier cambio en el cociente concentración en líquido tubular/plasma refleja cambios en la concentración en el líquido tubular.

A medida que el filtrado se mueve a lo largo del sistema tubular, la concentración aumenta progresivamente a más de 1 si se reabsorbe más agua que soluto, o si se ha producido una secreción neta del soluto hacia el líquido tubular. Si el

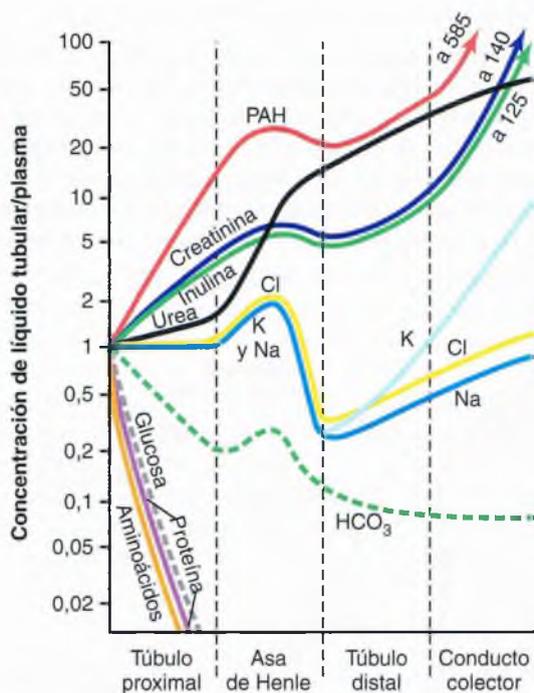


Figura 27-14 Cambios en las concentraciones medias de diferentes sustancias en diferentes puntos del sistema tubular respecto a la concentración de esa sustancia en el plasma y en el filtrado glomerular. Un valor de 1 indica que la concentración de la sustancia en el líquido tubular es la misma que la concentración de esa sustancia en el plasma. Los valores por debajo de 1 indican que la sustancia se reabsorbe más ávidamente que el agua, mientras que los valores por encima de 1 indican que la sustancia se reabsorbe en menor grado que el agua o que se secreta hacia los túbulos.

cociente de concentraciones se hace progresivamente menor que 1, esto significa que se ha reabsorbido relativamente más soluto que agua.

Las sustancias representadas en la parte superior de la figura 27-14, como la creatinina, se concentran mucho en la orina. Estas sustancias no son generalmente necesarias para el organismo, y los riñones se han adaptado para reabsorberlas sólo ligeramente o no hacerlo en absoluto, o incluso para secretarlas en cantidades especialmente grandes en la orina. Por el contrario, las sustancias representadas en la parte inferior de la figura, como la glucosa y los aminoácidos, se reabsorben intensamente; se trata de sustancias que el organismo necesita conservar y casi ninguna se pierde en la orina.

El cociente entre la concentración de inulina en líquido tubular/plasma puede servir para medir la reabsorción de agua en los túbulos renales. La inulina, un polisacárido usado para medir el FG, no se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales. Los cambios en la concentración de inulina en diferentes puntos a lo largo del túbulo renal reflejan, por tanto, cambios en la cantidad de agua presente en el líquido tubular.

Por ejemplo, el cociente entre la concentración de la inulina en líquido tubular/plasma sube a alrededor de 3 al final de los túbulos proximales, lo que indica que la concentración de inulina en el líquido tubular es tres veces mayor que en el filtrado glomerular. Como la inulina no se secreta ni se reabsorbe de los túbulos, un cociente entre la concentración en líquido tubular/plasma de 3 significa que sólo un tercio del agua que se ha filtrado permanece en el túbulo renal y que dos terceras partes del agua filtrada se han reabsorbido a medida que el líquido ha pasado por el túbulo proximal. Al final de los conductos colectores, el cociente entre la concentración de inulina en líquido tubular/plasma aumenta a alrededor de 125 (v. fig. 27-14), lo que indica que sólo 1/125 del agua filtrada permanece en el túbulo y que más del 99% se ha reabsorbido.

Regulación de la reabsorción tubular

Debido a que es esencial mantener un equilibrio preciso entre la reabsorción tubular y la filtración glomerular, hay múltiples mecanismos de control nerviosos, hormonales y locales que regulan la reabsorción tubular, así como los hay para el control de la filtración glomerular. Una característica importante de la reabsorción tubular es que la reabsorción de algunos solutos puede regularse independientemente de la de otros, en especial mediante mecanismos de control hormonal.

Equilibrio glomerulotubular: la capacidad de los túbulos de aumentar la reabsorción en respuesta a un incremento de la carga tubular

Uno de los mecanismos más básicos de control de la reabsorción tubular es la capacidad intrínseca de los túbulos de aumentar su reabsorción en respuesta a una mayor carga tubular (un aumento del flujo tubular). Este fenómeno se denomina *equilibrio glomerulotubular*. Por ejemplo, si el

FG aumenta de 125 ml/min a 150 ml/min, el grado de reabsorción tubular absoluta aumenta también de unos 81 ml/min (65% del FG) a unos 97,5 ml/min (65% del FG). Luego el equilibrio glomerulotubular se refiere al hecho de que la reabsorción aumenta a medida que lo hace la carga filtrada, incluso cuando el porcentaje reabsorbido del FG en el túbulo proximal permanece relativamente constante alrededor de un 65%.

También se produce algún grado de equilibrio glomerulotubular en otros segmentos tubulares, en especial en el asa de Henle. Los mecanismos precisos responsables de esto no se conocen del todo, pero pueden deberse en parte a cambios en las fuerzas físicas en el túbulo y en el intersticio renal que le rodea, como se comenta más adelante. Está claro que los mecanismos del equilibrio glomerulotubular pueden ser independientes de las hormonas y pueden demostrarse en riñones completamente aislados o incluso en segmentos de túbulo proximal completamente aislados.

El equilibrio glomerulotubular ayuda a evitar sobrecargas en segmentos del túbulo distal cuando el FG aumenta. El equilibrio glomerulotubular actúa como segunda línea de defensa para amortiguar los efectos de los cambios espontáneos en el FG sobre la diuresis. (La primera línea de defensa, comentada antes, comprende los mecanismos autorreguladores renales, en especial la retroalimentación tubuloglomerular, que ayuda a evitar cambios en el FG.) Trabajando juntos, los mecanismos autorreguladores y glomerulotubulares evitan grandes cambios en el flujo de líquido en los túbulos distales cuando la presión arterial cambia o cuando hay otros trastornos que de otro modo perturbarían la homeostasis del sodio y del volumen.

Fuerzas físicas en el líquido capilar peritubular y el líquido intersticial

Las fuerzas hidrostática y coloidosmótica gobiernan el grado de reabsorción a través de los capilares peritubulares, a la vez que controlan la filtración en los capilares glomerulares. Los cambios en la reabsorción capilar peritubular pueden a su vez influir en las presiones hidrostática y coloidosmótica del intersticio renal y, finalmente, en la reabsorción del agua y los solutos desde los túbulos renales.

Valores normales de las fuerzas físicas y de la intensidad de la reabsorción. A medida que el filtrado glomerular pasa a través de los túbulos renales, más del 99% del agua y la mayoría de los solutos se reabsorben normalmente. El líquido y los electrolitos se reabsorben desde los túbulos hacia el intersticio renal y desde allí a los capilares peritubulares. La reabsorción capilar peritubular normal es de unos 124 ml/min.

La reabsorción a través de los capilares peritubulares puede calcularse como

$$\text{Reabsorción} = K_f \times \text{Fuerza de reabsorción neta}$$

La fuerza de reabsorción neta representa la suma de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica que favorecen o se oponen a la reabsorción a través de los capilares peritubulares. Estas fuerzas son: 1) la presión hidrostática dentro de los capilares peritubulares (presión hidrostática peritubular

[P_{if}]), que se opone a la reabsorción; 2) la presión hidrostática en el intersticio renal (P_{if}) fuera de los capilares, que favorece la reabsorción; 3) la presión coloidosmótica de las proteínas plasmáticas en el capilar peritubular (π_c), que favorece la reabsorción, y 4) la presión coloidosmótica de las proteínas en el intersticio renal (π_{if}), que se opone a la reabsorción.

La figura 27-15 muestra las fuerzas normales aproximadas que favorecen y se oponen a la reabsorción peritubular. Como la presión capilar peritubular mide como media 13 mmHg y la presión hidrostática en el líquido intersticial renal es de una media de 6 mmHg, existe un gradiente positivo de presión hidrostática entre el capilar peritubular y el líquido intersticial de unos 7 mmHg, que se opone a la reabsorción de líquido. Esto supera la compensación de las presiones coloidosmóticas que favorecen la reabsorción. La presión coloidosmótica del plasma, que favorece la reabsorción, es de unos 32 mmHg, y la presión coloidosmótica del intersticio, que se opone a la reabsorción, es de unos 15 mmHg, lo que da lugar a una fuerza osmótica neta de unos 17 mmHg que favorece la reabsorción. Luego restar las fuerzas hidrostáticas que se oponen a la reabsorción (7 mmHg) a las fuerzas coloidosmóticas netas que favorecen la reabsorción (17 mmHg) da lugar a una fuerza de reabsorción neta de unos 10 mmHg. Este es un valor alto, similar al encontrado en los capilares glomerulares pero en dirección opuesta.

El otro factor que contribuye a la elevada reabsorción de líquido que tiene lugar en los capilares peritubulares es un gran coeficiente de filtración (K_f) debido a la elevada conductividad hidráulica y la gran área superficial de los capilares. Como la reabsorción es normalmente de unos 124 ml/min y la presión de reabsorción neta de 10 mmHg, K_f es normalmente de unos 12,4 ml/min/mmHg.

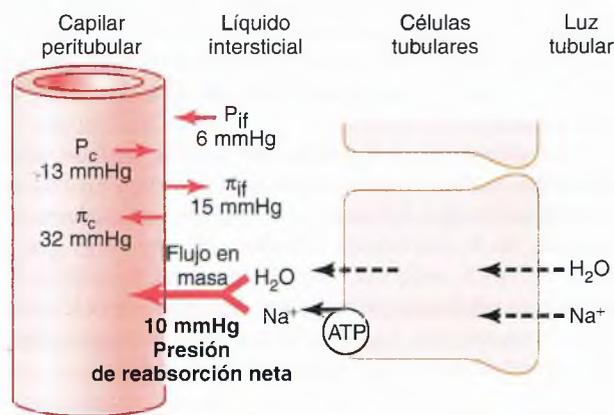


Figura 27-15 Resumen de las fuerzas hidrostática y coloidosmótica que determinan la reabsorción de líquido por los capilares peritubulares. Los valores numéricos mostrados son estimaciones de los valores normales en los seres humanos. La presión de reabsorción neta es normalmente de unos 10 mmHg, que hace que el líquido y los solutos se reabsorban al interior de los capilares peritubulares a medida que son transportados a través de las células tubulares renales. ATP, adenosina trifosfato; P_c , presión hidrostática capilar peritubular; P_{if} , presión hidrostática en líquido intersticial; π_c , presión coloidosmótica capilar peritubular; π_{if} , presión coloidosmótica en líquido intersticial.

Regulación de las fuerzas físicas en el capilar peritubular. Los dos determinantes de la reabsorción capilar peritubular que están influidos directamente por cambios hemodinámicos renales son las presiones hidrostática y coloidosmótica de los capilares peritubulares. La *presión hidrostática capilar peritubular* está influida por la *presión arterial* y la *resistencia de las arteriolas aferente y eferente*: 1) el aumento en la presión arterial tiende a aumentar la presión hidrostática capilar peritubular y reducir la reabsorción; este efecto lo amortiguan hasta cierto punto los mecanismos autorreguladores que mantienen un flujo sanguíneo renal relativamente constante, así como presiones hidrostáticas relativamente constantes en los vasos sanguíneos renales, y 2) el aumento de la resistencia de las arteriolas aferente o eferente reduce la presión hidrostática capilar peritubular y tiende a aumentar la reabsorción. Aunque la constricción de las arteriolas aferentes aumenta la presión hidrostática capilar glomerular, reduce la presión hidrostática capilar peritubular.

El segundo principal determinante de la reabsorción capilar peritubular es la *presión coloidosmótica* del plasma en estos capilares; la elevación de la presión coloidosmótica aumenta la reabsorción capilar peritubular. La *presión coloidosmótica de los capilares peritubulares está determinada por*: 1) la *presión coloidosmótica plasmática sistémica*; al aumentar la concentración plasmática de proteínas en la sangre tiende a aumentar la presión coloidosmótica capilar peritubular, con lo que aumenta la reabsorción, y 2) la *fracción de filtración*; cuanto mayor es la fracción de filtración, mayor es la fracción de plasma filtrada a través del glomérulo y, en consecuencia, más concentrada se queda la proteína en el plasma que queda detrás. Luego aumentar la fracción de filtración tiende también a incrementar la reabsorción capilar peritubular. Debido a que la fracción de filtración se define como el cociente FG/flujo plasmático renal, el aumento de la fracción de filtración puede deberse a un aumento del FG o una reducción del flujo plasmático renal. Algunos vasoconstrictores renales, como la angiotensina II, aumentan la reabsorción capilar peritubular al reducir el flujo plasmático renal y aumentar la fracción de filtración, como se comenta más adelante.

Los cambios en el K_f capilar peritubular también pueden influir en la reabsorción porque el K_f es una medida de la permeabilidad y del área superficial de los capilares. El aumento del K_f incrementa la reabsorción, mientras que la reducción del K_f reduce la reabsorción capilar peritubular. K_f permanece relativamente constante en la mayoría de las condiciones fisiológicas. La tabla 27-2 resume los factores que pueden influir en la reabsorción capilar peritubular.

Presiones hidrostática y coloidosmótica en el intersticio renal. Finalmente, los cambios en las fuerzas físicas capilares peritubulares influyen en la reabsorción tubular al cambiar las fuerzas físicas en el intersticio renal que rodea a los túbulos. Por ejemplo, un descenso en la fuerza de reabsorción a través de las membranas capilares peritubulares, causado por un aumento de la presión hidrostática capilar peritubular o un descenso de la presión coloidosmótica capilar peritubular, reduce la captación de líquido y solutos desde el intersticio hacia los capilares peritubulares. Esto a

Tabla 27-2 Factores que pueden influir en la reabsorción capilar peritubular

$\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ Reabsorción
• $\downarrow R_a \rightarrow \uparrow P_c$
• $\downarrow R_e \rightarrow \uparrow P_c$
• \uparrow Presión arterial $\rightarrow \uparrow P_c$
$\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ Reabsorción
• $\uparrow \pi_a \rightarrow \uparrow \pi_c$
• $\uparrow FF \rightarrow \uparrow \pi_c$
$\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Reabsorción

FF, factor de filtración; K_f , coeficiente de filtración capilar peritubular; P_c , presión hidrostática capilar peritubular; R_a y R_e , resistencias arteriolas aferente y eferente, respectivamente; π_a , presión coloidosmótica plasmática arterial; π_c , presión coloidosmótica capilar peritubular.

su vez aumenta la presión hidrostática del líquido intersticial renal y reduce la presión coloidosmótica en el líquido intersticial debido a la dilución de las proteínas en el intersticio renal. Estos cambios reducen después la reabsorción neta de líquido desde los túbulos renales hacia el intersticio, en especial en los túbulos proximales.

Los mecanismos por los cuales los cambios en las presiones hidrostática y coloidosmótica en el líquido intersticial influyen en la reabsorción tubular pueden conocerse estudiando las vías a través de las cuales se reabsorben el agua y los solutos (fig. 27-16). Una vez que los solutos entran en los canales intercelulares o en el intersticio renal mediante transporte activo o difusión pasiva, el agua pasa desde la luz tubular al intersticio por ósmosis. Y una vez que el agua y los solutos están en los espacios intersticiales, pueden ser barridos a los capilares peritubulares o difundirse a través de las uniones epiteliales hacia la luz tubular. Las también conocidas como uniones estrechas entre las células epiteliales del túbulo proximal permiten en realidad filtraciones, de manera que cantidades considerables de sodio pueden difundir en ambas direcciones a través de estas uniones. Con la intensidad normal alta de reabsorción capilar peritubular, el movimiento neto de agua y de solutos está dentro de los capilares peritubulares con poca retrodifusión a la luz del túbulo. Pero cuando se reduce la reabsorción capilar peritubular, hay un aumento de la presión hidrostática del líquido intersticial y una tendencia a que mayores cantidades de solutos y de agua retrodifundan a la luz tubular lo que reduce la reabsorción neta (v. fig. 27-16).

Lo opuesto es cierto cuando hay un aumento de la reabsorción capilar peritubular por encima del nivel normal. Un incremento inicial en la reabsorción en los capilares peritubulares tiende a reducir la presión hidrostática del líquido intersticial y elevar la presión coloidosmótica en el líquido intersticial. Ambas fuerzas favorecen el movimiento de líquido y solutos desde la luz tubular hacia el intersticio; luego la retrodifusión de agua y solutos hacia la luz tubular se reduce y la reabsorción tubular neta aumenta.

Así, mediante cambios en las presiones hidrostática y coloidosmótica del intersticio renal, la captación de agua y solutos por los capilares peritubulares se corresponde

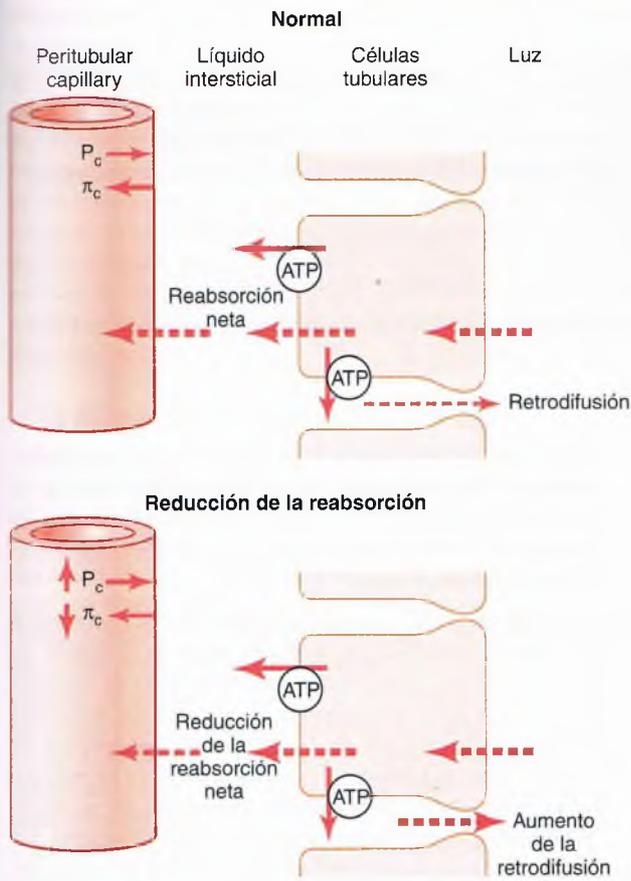


Figura 27-16 Reabsorción tubular proximal y capilar peritubular en condiciones normales (*arriba*) y durante una reducción de la reabsorción capilar peritubular (*abajo*) debido a un aumento de la presión hidrostática capilar peritubular (P_c) o a una reducción de la presión coloidsmótica capilar peritubular (π_c). La menor reabsorción capilar peritubular reduce, a su vez, la reabsorción neta de solutos y de agua aumentando las cantidades de solutos y de agua que vuelven a la luz tubular a través de las uniones estrechas de las células epiteliales tubulares, en especial en el túbulo proximal.

estrechamente con la reabsorción neta de agua y solutos de la luz tubular hacia el intersticio. Luego, en general, *las fuerzas que aumentan la reabsorción capilar peritubular también aumentan la reabsorción desde los túbulos renales. Por el contrario, los cambios hemodinámicos que inhiben la reabsorción capilar peritubular también inhiben la reabsorción tubular de agua y solutos.*

Efecto de la presión arterial sobre la diuresis: presión-natriuresis y presión-diuresis

Incluso pequeños incrementos en la presión arterial pueden provocar aumentos en la excreción urinaria de sodio y agua, fenómenos que se conocen como *natriuresis por presión* y *diuresis por presión*. Debido a los mecanismos autorreguladores descritos en el capítulo 26, el aumento de la presión arterial entre los límites de 75 y 160 mmHg suele tener sólo un efecto pequeño sobre el flujo sanguíneo renal y el FG. El ligero incremento del FG que se produce contribuye en parte al efecto del aumento de la presión arterial sobre la diuresis. Cuando la autorregulación del FG está

deteriorada, como ocurre a menudo en las nefropatías, el aumento de la presión arterial da lugar a incrementos mucho mayores del FG.

Un segundo efecto del aumento de la presión arterial renal que incrementa la diuresis es que reduce el porcentaje de la carga filtrada de sodio y agua que reabsorben los túbulos. Los mecanismos responsables de este efecto son un ligero incremento en la presión hidrostática capilar peritubular, en especial en los vasos rectos de la médula renal, y un posterior aumento de la presión hidrostática en el líquido intersticial renal. Como se comentó antes, un aumento en la presión hidrostática en el líquido intersticial renal favorece la retrodifusión de sodio a la luz tubular, lo que reduce la reabsorción neta de sodio y agua y aumenta aún más la diuresis cuando la presión arterial aumenta.

Un tercer factor que contribuye a los mecanismos de presión-natriuresis y presión-diuresis es la menor formación de angiotensina II. La propia angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos; también estimula la secreción de aldosterona, lo que aumenta la reabsorción de sodio. Luego, la reducción de la angiotensina II contribuye a la menor reabsorción tubular de sodio que tiene lugar cuando aumenta la presión arterial.

Control hormonal de la reabsorción tubular

La regulación precisa de los volúmenes y concentraciones de solutos en los líquidos corporales exige que los riñones excreten los diferentes solutos y agua con una intensidad variable a veces independientemente unos de otros. Por ejemplo, cuando aumenta la ingestión de potasio, los riñones deben excretar más potasio manteniendo una excreción normal de sodio y electrólitos. Además, cuando cambia la ingestión de sodio, los riñones deben ajustar adecuadamente su excreción en la orina sin cambiar mucho la excreción de otros electrólitos. Varias hormonas del organismo proporcionan esta especificidad a la reabsorción tubular para diferentes electrólitos y agua. La tabla 27-3 resume algunas de las hormonas importantes que regulan la reabsorción tubular, sus principales lugares de acción en el túbulo renal y sus efectos sobre la excreción de agua y de solutos. Algunas de estas hormonas se comentan con más detalle en los capítulos 28 y 29, pero nosotros revisaremos brevemente sus acciones en el túbulo renal en los siguientes párrafos.

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio y estimula la secreción de potasio. La aldosterona, que secretan las células de la glomerulosa de la corteza suprarrenal, es un regulador importante de la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en los túbulos renales. *Un lugar de acción tubular renal importante de la aldosterona son las células principales del túbulo colector cortical.* El mecanismo por el cual la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio mientras incrementa a la vez la secreción de potasio es estimulando la bomba ATPasa sodio-potasio en el lado basolateral de la membrana del túbulo colector cortical. La aldosterona también aumenta la permeabilidad al sodio del lado luminal de la membrana. Los mecanismos celulares de la acción de la aldosterona se exponen en el capítulo 77.

Tabla 27-3 Hormonas que regulan la reabsorción tubular

Hormona	Lugar de acción	Efectos
Aldosterona	Túbulo y conducto colector	↑ Reabsorción de NaCl, H ₂ O, ↑ secreción de K ⁺
Angiotensina II	Túbulo proximal, asa ascendente gruesa Henle/túbulo distal, túbulo colector	↑ Reabsorción de NaCl, H ₂ O, ↑ secreción de H ⁺
Hormona antidiurética	Túbulo distal/túbulo y conducto colector	↑ Reabsorción de H ₂ O
Péptido natriurético auricular	Túbulo distal/túbulo y conducto colector	↓ Reabsorción de NaCl
Hormona paratiroidea	Túbulo proximal, rama ascendente gruesa del asa de Henle/túbulo distal	↓ Reabsorción de PO ₄ ⁼ , ↑ reabsorción de Ca ⁺⁺

Los estímulos más importantes para la aldosterona son: 1) aumento de la concentración extracelular de potasio y 2) aumento de los niveles de angiotensina II, que normalmente aparecen en trastornos asociados con la depleción de sodio y de volumen o la baja presión arterial. El aumento de la secreción de aldosterona asociado con estos trastornos provoca retención renal de sodio y agua, lo que ayuda a aumentar el volumen de líquido extracelular y a restaurar la presión arterial a valores normales.

Sin aldosterona, como ocurre en la destrucción o mala función de la glándula suprarrenal (*enfermedad de Addison*), hay una pérdida acentuada de sodio y una acumulación de potasio en el organismo. Por el contrario, el exceso de secreción de aldosterona, como ocurre en los pacientes con tumores suprarrenales (*síndrome de Conn*) se acompaña de una retención de sodio y una disminución de potasio en plasma debida, en parte, a una excesiva secreción de potasio por los riñones. Aunque la regulación diaria del equilibrio del sodio puede mantenerse mientras haya mínimas cantidades de aldosterona, la incapacidad de ajustar adecuadamente la secreción de aldosterona altera mucho la regulación de la excreción renal de potasio y la concentración de potasio en los líquidos corporales. Luego la aldosterona es incluso más importante como regulador de la concentración de potasio que de sodio.

La angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio y de agua. La angiotensina II es quizás la hormona ahorradora de sodio más potente del organismo. Como se comentó en el capítulo 19, la formación de angiotensina II aumenta en circunstancias asociadas a una presión arterial baja o un volumen de líquido extracelular bajo, como durante la hemorragia o la pérdida de sal y agua de los líquidos corporales por sudoración excesiva o una diarrea intensa. La mayor formación de angiotensina II ayuda a normalizar la presión arterial y el volumen extracelular al aumentar la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales a través de tres efectos principales:

1. *La angiotensina II estimula la secreción de aldosterona*, lo que a su vez aumenta la reabsorción de sodio.
2. *La angiotensina II contrae las arteriolas eferentes*, lo que tiene dos efectos sobre la dinámica capilar peritubular que aumentan el sodio y el agua. Primero, la constricción arteriolar reduce la presión hidrostática capilar peritubular, lo que aumenta la reabsorción tubular neta, en especial en los túbulos proximales. Segundo, la constricción arteriolar eferente, al reducir el flujo sanguíneo, aumenta

la fracción de filtración en el glomérulo y también la concentración de proteínas y la presión coloidosmótica en los capilares peritubulares; esto incrementa la fuerza de reabsorción en los capilares peritubulares y la reabsorción tubular de sodio y agua.

3. *La angiotensina II estimula directamente la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, las asas de Henle, los túbulos distales y los túbulos colectores.* Uno de los efectos directos de la angiotensina II es estimular la bomba ATPasa sodio-potasio en la membrana basocelular de la célula epitelial tubular. Un segundo efecto es estimular el intercambio de sodio por hidrógeno en la membrana luminal, en especial en el túbulo proximal. Un tercer efecto de la angiotensina II consiste en estimular el cotransporte de bicarbonato-sodio en la membrana basolateral (fig. 27-17).

Luego la angiotensina II estimula el transporte de sodio a través de las superficies luminal y basolateral de la membrana de la célula epitelial en la mayoría de los segmentos tubulares renales. Estas múltiples acciones de la angiotensina II provocan una retención acentuada de sodio y agua por los riñones cuando aumentan las concentraciones de angiotensina II y desempeñan una función crítica para permitir que

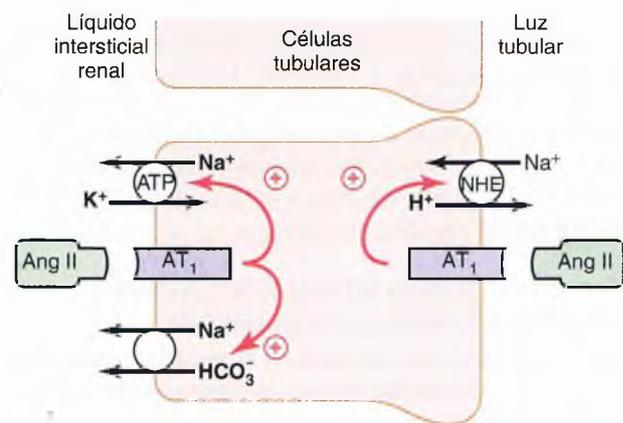


Figura 27-17 Efectos directos de la angiotensina II (Ang II) para incrementar la reabsorción de sodio tubular proximal. La Ang II estimula el intercambio de sodio-hidrógeno (NHE) en la membrana luminal y el transportador de sodio-potasio ATPasa, así como el cotransporte de sodio-bicarbonato en la membrana basolateral. Estos mismos efectos de la Ang II tienen lugar probablemente en otras partes del túbulo renal, como el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector.

el organismo se adapte a amplias variaciones en la ingestión de sodio sin grandes cambios en el volumen de líquido extracelular y presión arterial, como se comenta en el capítulo 29.

Al mismo tiempo que la angiotensina II aumenta la reabsorción de sodio tubular renal, su efecto vasoconstrictor en las arteriolas eferentes también ayuda al mantenimiento de la excreción normal de productos de desecho metabólicos como la urea y la creatinina que dependen principalmente de un FG adecuado para su excreción. Así, el aumento en la formación de angiotensina II permite que los riñones retengan sodio y agua sin provocar la retención de productos metabólicos de desecho.

La ADH aumenta la reabsorción de agua. La acción renal más importante de la ADH es aumentar la permeabilidad al organismo del epitelio del túbulo distal, el túbulo colector y el conducto colector. Este efecto ayuda al organismo a conservar el agua en circunstancias como la deshidratación. Sin ADH, la permeabilidad al agua de los túbulos distales y de los conductos colectores es baja, lo que hace que los riñones excreten grandes cantidades de orina diluida. Luego las acciones de la ADH desempeñan una función clave en el control del grado de dilución o concentración de la orina, como se comenta con más detalle en los capítulos 28 y 75.

La ADH se une a *receptores* V_2 específicos situados en la última parte de los túbulos distales, los túbulos colectores y los conductos colectores y aumenta la formación de AMP cíclico y activa las proteína cinasas (fig. 27-18). Esto estimula a su vez el movimiento de una proteína intracelular, llamada *acuaporina-2* (AQP-2), hacia el lado luminal de las membranas celulares. Las moléculas de AQP-2 se agrupan y se fusionan con la membrana celular por exocitosis hasta formar *canales de agua*, que permiten una rápida difusión del agua a través de las células. Hay otras acuaporinas, AQP-3 y AQP-4, en el lado basolateral de la membrana celular que proporcionan una vía de salida rápida al agua, aunque se cree que estas no están reguladas por la ADH. El aumento mantenido de la ADH aumenta la formación de la proteínas AQP-2 en las células tubulares renales al estimular la transcripción del gen de la AQP-2. Cuando la concentración de AQP-2 se reduce, las moléculas de AQP-2 son lanzadas de nuevo al citoplasma de la célula, lo que retira los canales de agua de la membrana luminal y reduce la permeabilidad al agua. Estas acciones celulares de la ADH se tratan detalladamente en el capítulo 75.

El péptido natriurético auricular reduce la reabsorción de sodio y agua. Células específicas de las aurículas cardíacas, cuando se distienden debido a una expansión del plasma, secretan un péptido llamado *péptido natriurético auricular* (ANP). Las concentraciones elevadas de este péptido inhiben a su vez directamente la reabsorción del sodio y del agua en los túbulos renales, en especial en los conductos colectores. El ANP inhibe también la secreción de renina y, por tanto, la formación de angiotensina II, lo que a su vez reduce la reabsorción tubular renal. Esta menor reabsorción del sodio y del agua aumenta la excreción urinaria, lo que ayuda a normalizar el volumen sanguíneo.

Los niveles de ANP están altamente elevados en insuficiencia cardíaca congestiva cuando las aurículas cardíacas se extienden debido a un deterioro en el bombeo de los ven-

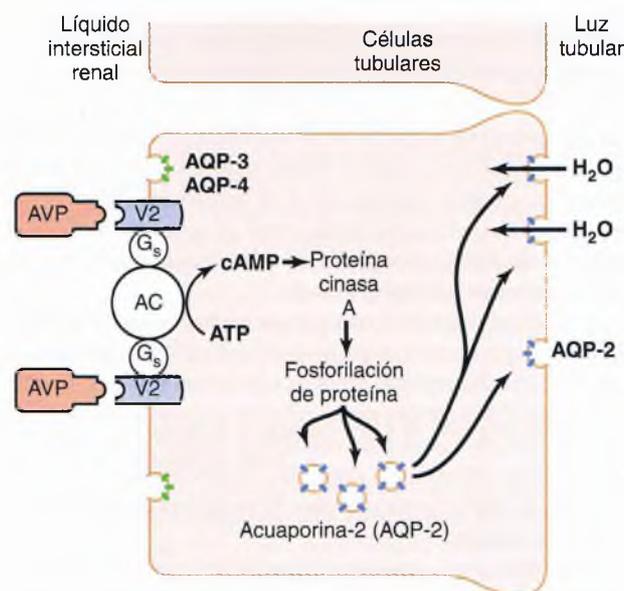


Figura 27-18 Mecanismo de acción de la arginina vasopresina (AVP) en las células epiteliales de los túbulos distales posteriores, los túbulos colectores y los conductos colectores. La AVP se une a sus receptores V_2 , que se acoplan con proteínas G estimuladoras (G_s) que activan la adenilato ciclasa (AC) para estimular la formación de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Esto activa, a su vez, la proteína cinasa A y la fosforilación de proteínas intracelulares, para provocar el movimiento de acuaporina-2 (AQP-2) al lado luminal de la membrana celular. Las moléculas de AQP-2 se funden entre sí para formar canales de agua. En el lado basolateral de la membrana celular hay otras acuaporinas, AQP-3 y AQP-4, que permiten el flujo de agua fuera de la célula, aunque estas acuaporinas no parecen estar reguladas por la AVP.

trículos. El aumento de ANP ayuda a atenuar la retención de sodio y agua en insuficiencia cardíaca.

La hormona paratiroidea aumenta la reabsorción de calcio. La hormona paratiroidea es una de las hormonas reguladoras del calcio más importantes del cuerpo. Su principal acción en los riñones es aumentar la reabsorción tubular de calcio, en especial en los túbulos distales y quizás también en las asas de Henle. La hormona paratiroidea también ejerce otras acciones, incluida la inhibición de la reabsorción de fosfato por el túbulo proximal y la estimulación de la reabsorción de magnesio por el asa de Henle, como se comentó en el capítulo 29.

La activación del sistema nervioso simpático aumenta la reabsorción de sodio

La activación del sistema nervioso simpático, cuando es grave, puede reducir la excreción de agua y de sodio al contraer las arteriolas renales, lo que reduce el FG. Incluso niveles bajos de activación simpática reducen, sin embargo, la excreción de sodio y agua mediante un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y quizás en partes más distales del túbulo renal. Esto sucede por activación de receptores α -adrenérgicos en las células epiteliales tubulares renales.

La estimulación del sistema nervioso simpático aumenta la liberación de renina y la formación de angiotensina II, lo que contribuye al efecto global de aumento de la reabsorción tubular y reducción de la excreción renal de sodio.

Uso de los métodos de aclaramiento para cuantificar la función renal

La intensidad con la que se «aclaran» diferentes sustancias del plasma constituye una forma útil de cuantificar la eficacia con la que los riñones excretan diversas sustancias (tabla 27-4). Por definición, *el aclaramiento renal de una sustancia es el volumen de plasma que queda completamente desprovisto de la sustancia por unidad de tiempo.*

Esta idea es algo abstracta porque no hay ningún volumen de plasma que quede *completamente* aclarado de una sustancia. Pero el aclaramiento renal es una forma útil de cuantificar la función excretora de los riñones y, como se comentará después, puede usarse para cuantificar el flujo de sangre que pasa por los riñones, así como las funciones básicas de los riñones: la filtración glomerular, la reabsorción tubular y la secreción tubular.

Para ilustrar el principio del aclaramiento, considere el siguiente ejemplo: si el plasma que atraviesa los riñones contiene 1 mg de sustancia por cada mililitro y si 1 mg de esta sustancia también se excreta en la orina por cada minuto, entonces 1 ml/min de plasma se «aclara» de la sustancia. De esta forma, el aclaramiento se refiere al volumen de plasma que sería necesario para conseguir la cantidad de sustancia excretada en la orina por unidad de tiempo. Mediante una fórmula matemática,

$$C_s \times P_s = U_s \times V$$

donde C_s es el aclaramiento de una sustancia s , P_s es la concentración plasmática de la sustancia, U_s es la concentración urina-

ria de esa sustancia y V es el flujo de orina. Reordenando esta ecuación, el aclaramiento puede expresarse en forma de

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

De este modo, el aclaramiento renal de una sustancia se calcula a partir de la excreción urinaria ($U_s \times V$) de esa sustancia dividido por su concentración plasmática.

El aclaramiento de inulina puede usarse para calcular el FG

Si una sustancia se filtra libremente (tan libremente como el agua) y no se reabsorbe ni se secreta en los túbulos renales, entonces la intensidad con la que se excreta en la orina ($U_s \times V$) es igual a la filtración de la sustancia por los riñones ($FG \times P_s$). Luego,

$$FG \times P_s = U_s \times V$$

Luego el FG puede calcularse como el aclaramiento de la sustancia como sigue:

$$FG = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

Una sustancia que cumple estos criterios es la *inulina*, una molécula de polisacárido con un peso molecular de 5.200, que no es producida por el organismo, se encuentra en las raíces de ciertas plantas y debe administrarse por vía intravenosa a un paciente para medir el FG.

La figura 27-19 muestra el manejo renal de la inulina. En este ejemplo, la concentración plasmática es de 1 mg/ml, la concentración urinaria de 125 mg/ml y el flujo de orina de 1 ml/min. Luego pasan 125 mg/ml de inulina a la orina. Después el aclaramiento de inulina se calcula en forma de excreción urinaria de inulina dividida por la concentración plasmática, lo que da lugar a un valor de 125 ml/min. Es decir, deben filtrarse 125 ml

Tabla 27-4 Uso del aclaramiento para cuantificar la función renal

Término	Ecuación	Unidades
Aclaramiento (C_s)	$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$	ml/min
Filtrado glomerular (FG)	$FG = \frac{U_{inulina} \times V}{P_{inulina}}$	
Cociente de aclaramiento	Cociente de aclaramiento = $\frac{C_s}{C_{inulina}}$	Ninguna
Flujo plasmático renal efectivo (FPRE)	$FPRE = C_{PAH} = \frac{(U_{PAH} \times V)}{P_{PAH}}$	ml/min
Flujo plasmático renal (FPR)	$FPR = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times V / P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH}) / P_{PAH}}$ $= \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	ml/min
Flujo sanguíneo renal (FSR)	$FSR = \frac{FPR}{1 - \text{hematocrito}}$	ml/min
Excreción	Excreción = $U_s \times V$	mg/min, mmol/min o mEq/min
Reabsorción	Reabsorción = Carga filtrada – Excreción $= (FG \times P_s) - (U_s \times V)$	mg/min, mmol/min o mEq/min
Secreción	Secreción = Excreción – Carga filtrada	mg/min, mmol/min o mEq/min

E_{PAH} , cociente de extracción de PAH; P_s , concentración plasmática; PAH, ácido paraaminohipúrico; P_{PAH} , concentración de PAH en arteria renal; S , una sustancia; U , concentración en la orina; V , flujo de orina; V_{PAH} , concentración de PAH en vena renal.

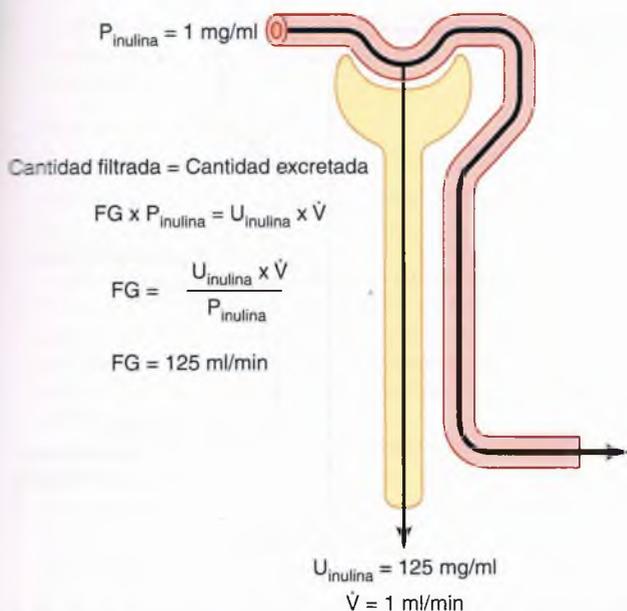


Figura 27-19 Medida del filtrado glomerular (FG) a partir del aclaramiento renal de inulina. La inulina es filtrada libremente por los capilares glomerulares pero no es reabsorbida por los túbulos renales. $P_{inulina}$, concentración de inulina en plasma; $U_{inulina}$, concentración de inulina en orina; \dot{V} , velocidad de flujo de orina.

de plasma a través de los riñones para obtener la inulina que aparece en la orina.

La inulina no es la única sustancia que puede usarse para determinar el FG. Otras sustancias que se han usado en la clínica para calcular el FG son *yotalamato radiactivo* y *creatinina*.

El aclaramiento de creatinina y la concentración plasmática de creatinina pueden usarse para calcular el FG

La creatinina es un producto final del metabolismo muscular y se elimina del organismo casi completamente por filtración glomerular. Luego el aclaramiento de creatinina puede usarse también para evaluar el FG. Como la medida del aclaramiento de creatinina no requiere administrarlo por infusión intravenosa al paciente, este método se usa mucho más que el aclaramiento de inulina para calcular el FG en la clínica. Pero el aclaramiento de creatinina no es un marcador perfecto del FG porque una pequeña cantidad se secreta en los túbulos, lo que hace que la cantidad de creatinina excretada supere ligeramente a la cantidad filtrada. Normalmente hay un ligero error en la medida de la creatinina plasmática que lleva a estimar en exceso la creatinina plasmática, y casualmente estos dos errores tienen a anularse entre sí. Luego el aclaramiento de creatinina es un cálculo razonable del FG.

En algunos casos puede no ser práctico recoger la orina en un paciente para medir el aclaramiento de creatinina (C_{cr}). Pero podemos acercarnos a los cambios en el FG midiendo simplemente la concentración plasmática de creatinina (P_{cr}), que es inversamente proporcional al FG:

$$FG \approx C_{cr} = \frac{U_{cr} \times \dot{V}}{P_{cr}}$$

Si el FG se reduce de forma súbita al 50%, los riñones filtrarán y excretarán de forma transitoria sólo la mitad de la creatinina, lo que provocará su acumulación en los líquidos corporales y aumento de la concentración plasmática. Esta concentración plasmática seguirá aumentando hasta que se normalicen la

carga filtrada de la creatinina ($P_{cr} \times FG$) y la excreción de creatinina ($U_{cr} \times \dot{V}$) y se recupere el equilibrio entre la producción y la excreción de creatinina. Según se ve en la figura 27-20, esto sucederá cuando la creatinina plasmática aumente aproximadamente al doble de lo normal.

Si el FG se redujera a la cuarta parte, la creatinina aumentará cuatro veces y si se redujera a la cuarta parte, aumentaría ocho veces. Por tanto, en situación de equilibrio estacionario, la velocidad de excreción de la creatinina equivale a la de producción aunque se reduzca el FG. Sin embargo, la velocidad normal de excreción de la creatinina se consigue a expensas de un incremento de la concentración plasmática de creatinina, como se ve en la figura 27-21.

Es posible emplear el aclaramiento de PAH para estimar el flujo plasmático renal

En teoría, si una sustancia se aclara *por completo* del plasma, la velocidad de aclaramiento será igual al flujo plasmático renal total. Dicho de otro modo, la cantidad de sustancia que llega a los riñones con la sangre (flujo plasmático renal $\times P_s$) equivaldrá a la cantidad excretada en la orina ($U_s \times \dot{V}$). Por tanto, el flujo plasmático renal (FPR) se puede calcular como

$$FPR = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$

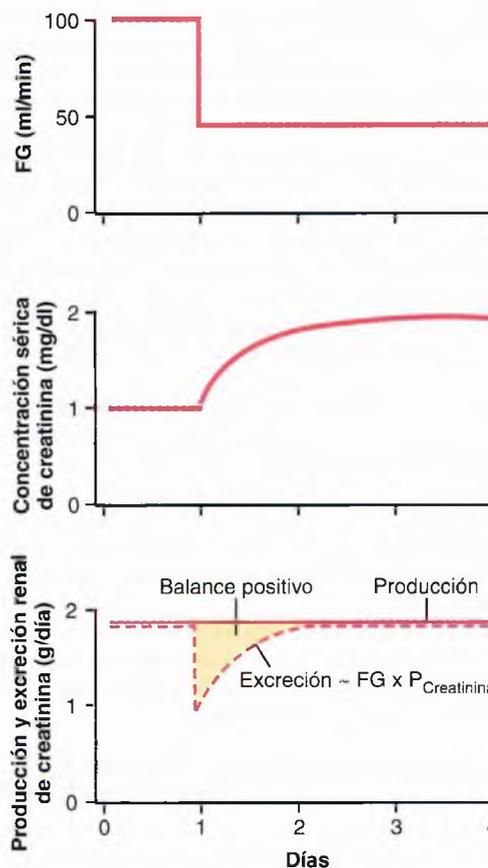


Figura 27-20 Efecto de la reducción del filtrado glomerular (FG) al 50% en concentración sérica de creatinina y en velocidad de excreción de creatinina cuando la velocidad de producción de creatinina permanece constante. $P_{creatinina}$, concentración de creatinina en plasma.

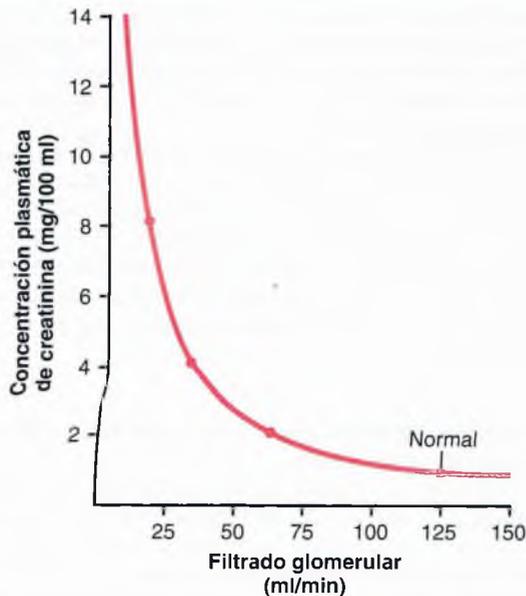


Figura 27-21 Relación aproximada entre el filtrado glomerular (FG) y la concentración plasmática de creatinina en condiciones estables. Reducir el FG un 50% aumentará la creatinina plasmática dos veces con respecto a lo normal si la producción corporal de creatinina permanece constante.

Debido a que el FG es sólo alrededor de un 20% del flujo plasmático total, una sustancia que se elimina completamente del plasma debe excretarse también mediante secreción tubular además de la filtración glomerular (fig. 27-22). No hay ninguna sustancia conocida que se aclare *completamente* a través de los riñones. Pero una sustancia, el PAH, se aclara en un 90% del plasma. Luego el aclaramiento de PAH puede usarse como una aproximación del flujo plasmático renal. Para ser más precisos, podemos hacer correcciones respecto al porcentaje de PAH que está todavía en la sangre cuando deja los riñones. El porcentaje de PAH eliminado de la sangre se conoce como *cociente de extracción del PAH* y es de una media de un 90% en los riñones normales. En las nefropatías, el cociente de extracción puede reducirse por la incapacidad de los túbulos lesionados de secretar el PAH al líquido tubular.

El cálculo del FPR puede mostrarse en el siguiente ejemplo: suponga que la concentración plasmática de PAH es de 0,01 mg/ml, la concentración urinaria de 5,85 mg/ml y el flujo de orina de 1 ml/min. El aclaramiento de PAH puede calcularse a partir de la excreción urinaria de PAH (5,85 mg/ml \times 1 ml/min) dividida por la concentración plasmática de PAH (0,01 mg/ml). Luego el cálculo del aclaramiento del PAH es de 585 ml/min.

Si el cociente de extracción del PAH es del 90%, el flujo plasmático renal real puede calcularse dividiendo los 585 ml/min por 0,9, lo que da lugar a un valor de 650 ml/min. Luego el flujo plasmático renal total puede calcularse como

$$\text{Flujo plasmático renal total} = \frac{\text{Aclaramiento de PAH}}{\text{Cociente de extracción de PAH}}$$

El cociente de extracción (E_{PAH}) se calcula como la diferencia entre las concentraciones del PAH en la arterial renal (P_{PAH}) y en la vena renal (V_{PAH}), dividida por la concentración de PAH en la arteria renal:

$$E_{\text{PAH}} = \frac{P_{\text{PAH}} - V_{\text{PAH}}}{P_{\text{PAH}}}$$

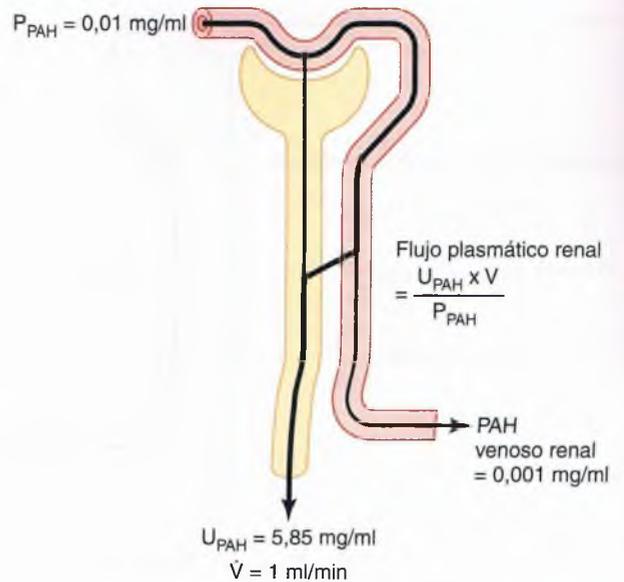


Figura 27-22 Medida del flujo plasmático renal a partir de la eliminación del ácido paraaminohipúrico (PAH). El PAH se filtra libremente por los capilares glomerulares y también se secreta desde la sangre capilar peritubular a la luz tubular. La cantidad de PAH en el plasma de la arteria renal es aproximadamente igual al PAH excretado en la orina. Luego el flujo plasmático renal puede calcularse a partir de la eliminación del PAH (C_{PAH}). Para ser más precisos, podemos corregir para el porcentaje de PAH que está todavía en la sangre cuando deja los riñones. P_{PAH} , concentración de PAH en plasma arterial; U_{PAH} , concentración en la orina de PAH; V , flujo de orina.

Podemos calcular el flujo sanguíneo total a través de los riñones a partir del flujo plasmático renal total y el hematocrito (el porcentaje de eritrocitos en la sangre). Si el hematocrito es de 0,45 y el flujo plasmático renal total es de 650 ml/min, el flujo sanguíneo total a través de los riñones es de $650 / (1 - 0,45)$, o 1.182 ml/min.

La fracción de filtración se calcula a partir del FG dividido por el flujo plasmático renal

Para calcular la fracción de filtración, que es la fracción del plasma que se filtra a través de la membrana glomerular, primero debemos conocer el flujo plasmático renal (aclaramiento de PAH) y el FG (aclaramiento de inulina). Si el flujo plasmático renal es de 650 ml/min y el FG es de 125 ml/min, la fracción de filtración (FF) se calcula como

$$FF = \text{FG} / \text{FPR} = 125 / 650 = 0,19$$

Cálculo de la reabsorción o secreción tubular a partir de los aclaramientos renales

Si se conocen la filtración glomerular y la excreción renal de una sustancia, podemos calcular si hay una reabsorción neta o una secreción neta de esa sustancia por los túbulos renales. Por ejemplo, si la excreción de la sustancia ($U_s \times V$) es menor que la carga filtrada de esa sustancia ($\text{FG} \times P_s$), entonces parte de la sustancia debe haberse reabsorbido de los túbulos renales.

Por el contrario, si la excreción de la sustancia es mayor que la carga filtrada, entonces la intensidad con que aparece en la orina representa la suma de la filtración glomerular más la secreción tubular.

El siguiente ejemplo demuestra el cálculo de la reabsorción tubular. Suponga que obtiene los siguientes valores de laboratorio de un paciente:

Flujo de orina = 1 ml/min

Concentración urinaria de sodio (U_{Na}) = 70 mEq/l = 70 μ Eq/ml

Concentración plasmática de sodio = 140 mEq/l = 140 μ Eq/ml

FG (aclaramiento de inulina) = 100 ml/min

En este ejemplo, la carga de sodio filtrada es de $FG \times P_{Na}$, o $100 \text{ ml/min} \times 140 \text{ } \mu\text{Eq/ml} = 14.000 \text{ } \mu\text{Eq/min}$. La excreción urinaria de sodio ($U_{Na} \times$ flujo de orina) es de $70 \text{ } \mu\text{Eq/min}$. Luego la reabsorción tubular de sodio es la diferencia entre la carga filtrada y la excreción urinaria, o $14.000 \text{ } \mu\text{Eq/min} - 70 \text{ } \mu\text{Eq/min} = 13.930 \text{ } \mu\text{Eq/min}$.

Comparaciones entre el aclaramiento de inulina y el de diferentes solutos. Comparando el aclaramiento de una sustancia con el de la inulina, una medida del FG, podemos hacer las siguientes generalizaciones: 1) si el aclaramiento de una sustancia se iguala al de la inulina, la sustancia sólo se filtra y no se reabsorbe ni secreta; 2) si el aclaramiento de una sustancia es menor que el de la inulina, la sustancia debe haberse reabsorbido en los túbulos de la nefrona, y 3) si el aclaramiento de una sustancia es mayor que el de la inulina, la sustancia debe secretarse en los túbulos de la nefrona. A continuación se listan los aclaramientos aproximados de algunas de las sustancias que normalmente manejan los riñones:

Sustancia	Aclaramiento (ml/min)
Glucosa	0
Sodio	0,9
Cloro	1,3
Potasio	12
Fosfato	25
Inulina	125
Creatinina	140

Bibliografía

Aronson PS: Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule, *Cell Biochem Biophys* 36:147, 2002.
 Benos DJ, Fuller CM, Shlyonsky VG, et al: Amiloride-sensitive Na⁺ channels: insights and outlooks, *News Physiol Sci* 12:55, 1997.
 Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

Féraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control, *Physiol Rev* 81:345, 2001.
 Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis, *Curr Hypertens Rep* 4:152, 2002.
 Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.
 Hall JE, Granger JP: Regulation of fluid and electrolyte balance in hypertension- role of hormones and peptides. In Battagay EJ, Lip GYH, Bakris GL, eds: *Hypertension-Principles and Practice*, Boca Raton, 2005, Taylor and Francis Group, LLC, pp 121-142.
 Humphreys MH, Valentin J-P: Natriuretic hormonal agents. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.
 Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure, *Physiol Rev* 82:735, 2002.
 Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.
 Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct, *Kidney Int* 57:1324, 2000.
 Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D: How to assess glomerular function and damage in humans, *J Hypertens* 17:309, 1999.
 Reeves WB, Andreoli TE: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.
 Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy, *Physiol Rev* 80:277, 2000.
 Rossier BC, Praderv S, Schild L, et al: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors, *Annu Rev Physiol* 64:877, 2002.
 Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.
 Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct, *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F221, 2002.
 Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular Balance, Tubuloglomerular Feedback, and Salt Homeostasis, *J Am Soc Nephrol* 19:2272, 2008.
 Verrey F, Ristic Z, Romeo E, et al: Novel renal amino acid transporters, *Annu Rev Physiol* 67:557, 2005.
 Weinstein AM: Mathematical models of renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F871, 2003.
 Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10, 2001.

Concentración y dilución de orina; regulación de la osmolaridad del líquido extracelular y de la concentración de sodio



Para el correcto funcionamiento de las células del organismo, estas deben estar bañadas en líquido extracelular con una concentración relativamente constante de electrolitos y otros solutos.

La concentración total de solutos en el líquido extracelular (y, por tanto, la osmolaridad) está determinada por la cantidad de soluto dividida por el volumen de líquido extracelular. De este modo, la concentración de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular están, en gran parte, reguladas por la cantidad de agua extracelular. El agua corporal total está controlada por: 1) la ingestión de líquido, que está regulado por los factores que determinan la sed, y 2) por la excreción renal de agua, controlada por los múltiples factores que influyen en la filtración glomerular y la reabsorción tubular.

En este capítulo abordaremos: 1) los mecanismos que permiten al riñón eliminar el exceso de agua excretando una orina diluida; 2) los mecanismos que permiten a los riñones conservar agua por medio de la excreción de una orina concentrada; 3) los mecanismos de retroalimentación renales que controlan la concentración de sodio y la osmolaridad del líquido extracelular, y 4) los mecanismos de la sed y del apetito por la sal que determinan la ingestión de agua y sal, lo que ayuda a controlar el volumen, la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular.

Los riñones excretan un exceso de agua mediante la formación de una orina diluida

Los riñones normales poseen una capacidad enorme para variar las proporciones relativas de solutos y agua en la orina en respuesta a diversos desafíos. Cuando existe un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del agua corporal está reducida, el riñón puede excretar orina con una osmolaridad de tan sólo 50 mOsm/l, una concentración que sólo equivale a cerca de una sexta parte de la osmolaridad del líquido extracelular normal. Por el contrario, cuando existe una deficiencia de agua y la osmolaridad del líquido extracelular está elevada, el riñón puede excretar orina con una concentración de entre 1.200 y 1.400 mOsm/l. Tiene la misma importancia el hecho de que el riñón pueda excretar un gran volumen de

orina diluida o un pequeño volumen de orina concentrada sin cambios importantes en la excreción de solutos como el sodio o el potasio. Esta capacidad para regular la excreción de agua con independencia de la excreción de solutos es necesaria para la supervivencia, sobre todo cuando la ingestión de líquido es limitada.

La hormona antidiurética controla la concentración de la orina

Existe un sistema de retroalimentación potente para regular la osmolaridad y la concentración de sodio en el plasma que actúa modificando la excreción renal de agua con independencia de la excreción de solutos. Un efector fundamental de esta retroalimentación es la *hormona antidiurética* (ADH), también llamada *vasopresina*.

Cuando la osmolaridad de los líquidos corporales aumenta por encima de lo normal (los solutos de los líquidos corporales se concentran demasiado), el lóbulo posterior de la hipófisis secreta más ADH, que aumenta la permeabilidad al agua de los túbulos distales y de los conductos colectores, como se comentó en el capítulo 27. Esto permite que se reabsorban grandes cantidades de agua y que disminuya el volumen urinario, pero no altera notablemente la excreción renal de los solutos.

Cuando hay un exceso de agua en el organismo y la osmolaridad del líquido extracelular se reduce, disminuye la secreción de ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis, lo que disminuye la permeabilidad al agua del túbulo distal y los conductos colectores y conduce a la excreción de grandes cantidades de orina diluida. De este modo, la presencia o falta de ADH determinan, en gran parte, que el riñón excrete una orina diluida o concentrada.

Mecanismos renales para excretar una orina diluida

Cuando existe un gran exceso de agua en el organismo, el riñón puede excretar hasta 20 l/día de orina diluida, con una concentración de tan sólo 50 mOsm/l. El riñón realiza esta impresionante tarea reabsorbiendo continuamente solutos mientras deja de reabsorber grandes cantidades de agua en las porciones distales de la nefrona, incluidas la porción terminal del túbulo distal y los conductos colectores.

La figura 28-1 muestra de forma aproximada la respuesta renal en un ser humano tras la ingestión de 1 l de agua. Obsérvese que el volumen urinario aumenta alrede-

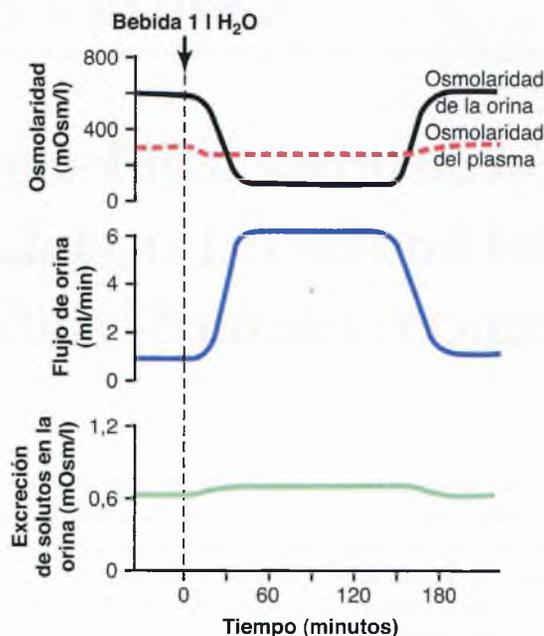


Figura 28-1 Diuresis acuosa en un ser humano tras la ingestión de 1 l de agua. Obsérvese que, tras la ingestión de agua, el volumen de orina aumenta y la osmolaridad urinaria disminuye, lo que causa la excreción de un gran volumen de orina diluida; pero la cantidad total de solutos excretada por los riñones permanece relativamente constante. Estas respuestas de los riñones impiden que la osmolaridad plasmática se reduzca mucho durante la ingestión de un exceso de agua.

dor de seis veces con respecto a lo normal en los 45 min posteriores a la ingestión del agua. Sin embargo, la cantidad total de soluto excretado permanece relativamente constante ya que la orina formada llega a estar muy diluida y la osmolaridad urinaria disminuye desde 600 hasta cerca de 100 mOsm/l. Así, tras la ingestión de un exceso de agua el riñón libra al organismo del exceso de agua, pero no excreta una mayor cantidad de solutos.

Cuando el filtrado glomerular está recién formado, su osmolaridad es aproximadamente la misma que la del plasma (300 mOsm/l). Para excretar el exceso de agua es necesario diluir el filtrado a medida que circula a lo largo del túbulo. Esto se consigue reabsorbiendo más solutos que agua, como se muestra en la figura 28-2, pero esto sólo tiene lugar en ciertos segmentos del sistema tubular, como sigue.

El líquido tubular continúa isoosmótico en el túbulo proximal. A medida que el líquido fluye a través del túbulo proximal, los solutos y el agua se reabsorben en igual proporción, de forma que se producen pequeños cambios en la osmolaridad; así, que el líquido del túbulo proximal permanece isoosmótico respecto al plasma, con una osmolaridad aproximada de 300 mOsm/l. A medida que el líquido pasa por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe por ósmosis y el líquido tubular alcanza el equilibrio con el líquido intersticial circundante de la médula renal, que es muy hipertónico (alrededor de dos a cuatro veces la osmolaridad del filtrado glomerular en su origen). Por tanto, el líquido tubular va aumentando su concentración a medida que fluye hacia la médula interna.

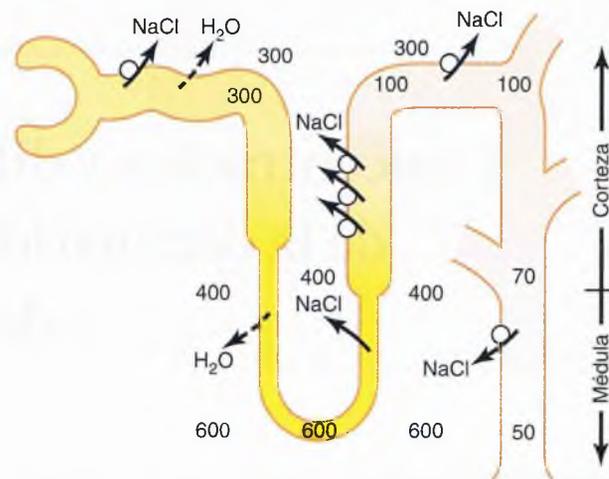


Figura 28-2 Formación de una orina diluida cuando las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) son muy bajas. Obsérvese que, en el asa ascendente de Henle, el líquido tubular se hace muy diluido. En los túbulos distales y colectores, el líquido tubular se diluye todavía más debido a la reabsorción de cloruro de sodio y a que no se reabsorbe agua cuando las concentraciones de ADH son muy bajas. La falta de reabsorción de agua y la reabsorción continua de solutos dan lugar a un gran volumen de orina diluida. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

El líquido tubular se diluye en el asa ascendente de Henle. En la rama ascendente del asa de Henle, especialmente en el segmento grueso, se reabsorben con avidez el sodio, el potasio y el cloro. Pero esta porción del segmento tubular es impermeable al agua incluso en presencia de grandes cantidades de ADH. Por tanto, el líquido tubular va diluyéndose a medida que fluye por el asa ascendente de Henle hacia la porción inicial del túbulo distal, con una osmolaridad que disminuye progresivamente hasta llegar a unos 100 mOsm/l cuando el líquido entra en la porción inicial del segmento tubular distal. *De este modo, independientemente de si hay o no ADH, el líquido que abandona la parte inicial del segmento tubular distal es hipoosmótico, con una osmolaridad que es tan sólo alrededor de la tercera parte de la osmolaridad del plasma.*

El líquido tubular se diluye aún más en los túbulos distales y colectores si no hay ADH. Cuando el líquido diluido de la porción inicial del túbulo distal pasa a la porción final del túbulo contorneado distal, el conducto colector cortical y el conducto colector, se produce una reabsorción adicional de cloruro de sodio. Si no hay ADH, esta porción del túbulo es también impermeable al agua, con lo que la reabsorción adicional de solutos hace que el líquido tubular se diluya todavía más, reduciendo su osmolaridad hasta tan sólo 50 mOsm/l. El que no se reabsorba agua y continúe la reabsorción de solutos lleva a la formación de un gran volumen de orina diluida.

En resumen, el mecanismo de formación de orina diluida consiste en la reabsorción continua de solutos en los segmentos distales del sistema tubular mientras no se reabsorbe el agua. En riñones sanos, el líquido que deja el asa ascendente de Henle y la primera parte del túbulo distal está siempre diluido, sea cual sea la concentración de ADH. Si falta la ADH, la orina se diluye más en la parte final del túbulo distal y en los conductos colectores, con lo que se excreta un gran volumen de orina diluida.

Los riñones conservan agua excretando una orina concentrada

La capacidad del riñón de formar una orina que está más concentrada que el plasma es esencial para la supervivencia de los mamíferos que viven en la tierra, incluidos los seres humanos. El agua se pierde continuamente a través de diversas vías, como los pulmones por evaporación hacia el aire espirado, el aparato digestivo a través de las heces, la piel a través de la evaporación y la sudoración y los riñones a través de la excreción de orina. Es necesario ingerir líquido para cubrir esta pérdida, pero la capacidad del riñón de formar un volumen pequeño de orina concentrada minimiza la ingestión de líquido necesaria para mantener la homeostasis, una función que es especialmente importante cuando escasea el agua.

Cuando hay una deficiencia de agua en el organismo, el riñón forma orina concentrada mediante la excreción continua de solutos mientras aumenta la reabsorción de agua y reduce el volumen de orina formada. El riñón humano puede lograr una concentración máxima de orina de 1.200-1.400 mOsm/l, cuatro a cinco veces la osmolaridad del plasma.

Algunos animales del desierto, como el ratón saltador australiano, pueden concentrar la orina hasta los 10.000 mOsm/l. Esto permite al ratón sobrevivir en el desierto sin beber agua; puede obtener suficiente agua a través del alimento ingerido y de la producida en el organismo en el metabolismo de los alimentos. Los animales adaptados a los ambientes de agua dulce suelen tener una capacidad de concentración de la orina mínima. Por ejemplo, los castores pueden concentrar la orina a sólo 500 mOsm/l.

Volumen obligatorio de orina

La capacidad máxima de concentrar del riñón impone el volumen de orina que debe secretarse cada día para que el organismo elimine los productos de desecho del metabolismo y los iones que se ingieren. Un ser humano normal de 70 kg debe ingerir unos 600 mOsm de soluto al día. Si la capacidad de concentración máxima es de 1.200 mOsm/l, el volumen *mínimo* de orina que debe excretarse, llamado *volumen obligatorio de orina*, puede calcularse como

$$\frac{600 \text{ mOsm/día}}{1.200 \text{ mOsm/l}} = 0,5 \text{ l/día}$$

Esta pérdida mínima de volumen en la orina contribuye a la deshidratación, junto a la pérdida de agua en la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo, cuando no se dispone de agua para beber.

La capacidad limitada del riñón humano de concentrar la orina hasta una concentración máxima de 1.200 mOsm/l explica por qué se produce una deshidratación grave cuando se intenta beber agua de mar. La concentración de cloruro de sodio en los océanos es del 3-5% de media, con una osmolaridad entre los 1.000 y los 1.200 mOsm/l. Beber 1 l de agua de mar con una concentración de 1.200 mOsm/l proporcionaría una ingestión total de cloruro de sodio de 1.200 mOsm. Si la capacidad de concentración máxima de la orina es de 1.200 mOsm/l, la cantidad de orina necesaria para excretar 1.200 mOsm sería de 1.200 mOsm dividida por 1.200 mOsm/l, o 1 l. ¿Por qué entonces beber agua de mar produce deshidratación? La respuesta es que el riñón debe excretar también

otros solutos, en especial la urea, que contribuyen a unos 600 mOsm/l cuando la orina está concentrada al máximo. Luego la concentración máxima de cloruro de sodio que los riñones pueden excretar es de unos 600 mOsm/l. Luego por cada litro de agua de mar bebida, serán necesarios 1,5 l de volumen de orina para eliminar del organismo los 1.200 mOsm de cloruro de sodio ingeridos además de los 600 mOsm de otros solutos como la urea. Esto daría lugar a una pérdida neta de líquido de 1 l por cada litro de agua de mar bebida, lo que explica la rápida deshidratación que se produce cuando las víctimas de un naufragio beben agua de mar. En cambio, un ratón saltador australiano víctima de un naufragio podría beber con impunidad el agua de mar que deseara.

Densidad específica de la orina

La *densidad específica* de la orina se usa a menudo en los centros clínicos para proporcionar una rápida estimación de la concentración de solutos en orina. Cuanto más concentrada es la orina mayor es su densidad específica. En la mayoría de los casos, la densidad específica de la orina aumenta linealmente al hacerlo su osmolaridad (fig. 28-3). No obstante, la densidad específica de la orina es una medida del peso de solutos en un volumen dado de orina y, por tanto, está determinada por el número y el tamaño de las moléculas de soluto. Esto contrasta con la osmolaridad, que está determinada únicamente por el número de moléculas de soluto en un volumen dado.

La densidad específica de la orina se expresa generalmente en g/ml y, en los seres humanos, suele estar comprendida entre 1,002 y 1,028 g/ml, con un aumento de 0,001 por cada 35-40 mOsmol/l de aumento en la osmolaridad de la orina. Esta relación entre densidad específica y osmolaridad se ve alterada cuando existen cantidades importantes de moléculas grandes en la orina, como glucosa, medios de radiocontraste utilizados con fines diagnósticos o algunos antibióticos. En estos casos, las medidas de densidad específica de la orina pueden sugerir falsamente una orina muy concentrada, a pesar de que su osmolaridad es normal.

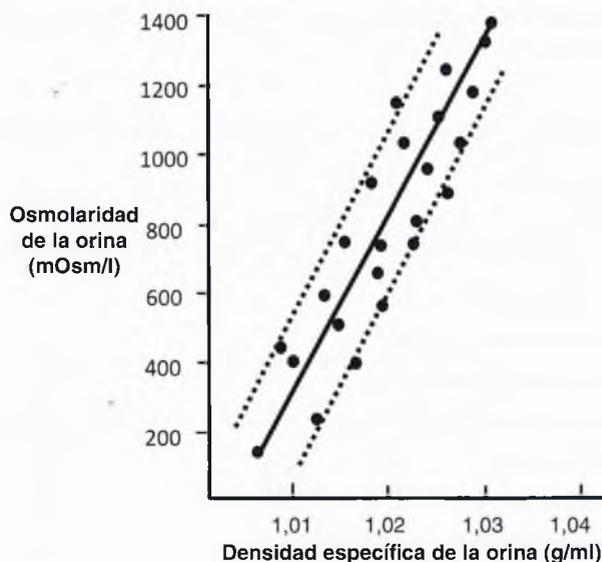


Figura 28-3 Relación entre densidad específica (g/ml) y osmolaridad de la orina.

Se dispone de tiras reactivas para medir la densidad específica aproximada de la orina, si bien la mayoría de los laboratorios realizan la medición con un refractómetro.

Requisitos para excretar una orina concentrada: concentraciones altas de ADH y médula renal hiperosmótica

Los requisitos básicos para formar una orina concentrada son: 1) una *concentración elevada de ADH*, lo que aumenta la permeabilidad de los túbulos distales y los conductos colectores al agua y permite a estos segmentos tubulares reabsorber agua con avidéz, y 2) una *elevada osmolaridad del líquido del intersticio medular renal*, que proporciona el gradiente osmótico necesario para reabsorber el agua en presencia de concentraciones altas de ADH.

El intersticio medular renal que rodea a los conductos colectores es normalmente hiperosmótico, de manera que cuando las concentraciones de ADH son altas, el agua se mueve a través de la membrana tubular por ósmosis hacia el intersticio renal; desde aquí pasa de nuevo a la sangre a través de los vasos rectos. Luego la capacidad de concentrar la orina está limitada por la concentración de ADH y el grado de hiperosmolaridad de la médula renal. Más adelante comentamos los factores que controlan la secreción de ADH, pero ahora ¿cuál es el proceso por el cual el líquido del intersticio medular renal se hace hiperosmótico? En este proceso participa el *mecanismo de contracorriente*.

El mecanismo de contracorriente depende de la disposición anatómica especial de las asas de Henle y de los vasos rectos, los capilares peritubulares especializados de la médula renal. En el ser humano, alrededor del 25% de las nefronas son *nefronas yuxtamedulares*, con asas de Henle y vasos rectos que se introducen en profundidad en la médula antes de volver a la corteza. Parte de las asas de Henle se introducen hasta la punta de las papilas renales que se proyectan desde la médula hasta la pelvis renal. Paralelas a las asas largas de Henle están los vasos rectos, que también se introducen hasta la médula antes de volver a la corteza renal. Y, finalmente, los conductos colectores, que transportan orina a través de la médula renal hiperosmótica antes de que se excrete, también desempeñan una función crítica en el mecanismo de contracorriente.

El mecanismo de contracorriente da lugar a un intersticio medular renal hiperosmótico

La osmolaridad del líquido intersticial en casi todas las partes del cuerpo es de unos 300 mOsm/l, que es similar a la osmolaridad del plasma. (Como se comentó en el capítulo 25, la *actividad osmolar corregida*, responsable de la atracción y repulsión intermoleculares, es de unos 282 mOsm/l). La osmolaridad del líquido intersticial en la médula renal es mucho mayor, y puede aumentar progresivamente de unos 1.200 a 1.400 mOsm/l en la punta pélvica de la médula. Esto significa que el intersticio medular renal ha acumulado muchos más solutos que agua. Una vez que se consigue una concentración alta de solutos en la médula, se mantiene mediante una entrada y salida equilibradas de solutos y de agua en la misma.

Los principales factores que contribuyen al aumento de la concentración de solutos en la médula renal son:

1. El transporte activo de iones de sodio y el cotransporte de iones de potasio, cloro y otros fuera de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle hacia el intersticio medular.
2. El transporte activo de iones desde los conductos colectores hacia el intersticio medular.
3. La difusión facilitada de urea desde los conductos colectores de la médula interna hacia el intersticio medular.
4. La difusión de pequeñas cantidades de agua desde los túbulos medulares hacia el intersticio medular, mucho menor que la reabsorción de solutos hacia el intersticio medular.

Características especiales del asa de Henle que hacen que los solutos queden atrapados en la médula renal. Las características del transporte que tiene lugar en las asas de Henle se resumen en la tabla 28-1, junto a las propiedades de los túbulos proximales, los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares internos.

La causa más importante de la elevada osmolaridad medular es el transporte activo de sodio y el cotransporte de iones potasio, cloro y otros desde el asa ascendente gruesa de Henle hacia el intersticio. Esta bomba es capaz de establecer un gradiente de concentración de unos 200 mOsm entre

Tabla 28-1 Resumen de las características tubulares: concentración de la orina

	Transporte activo de NaCl	Permeabilidad		
		H ₂ O	NaCl	Urea
Túbulo proximal	++	++	+	+
Rama descendente fina	0	++	+	+
Rama ascendente fina	0	0	+	+
Rama ascendente gruesa	++	0	0	0
Túbulo distal	+	+ ADH	0	0
Túbulo colector cortical	+	+ ADH	0	0
Conducto colector medular interno	+	+ ADH	0	++ADH

0, nivel mínimo de transporte activo o permeabilidad; +, nivel moderado de transporte activo o permeabilidad; ++, nivel alto de transporte activo o permeabilidad; + ADH, la permeabilidad al agua o la urea aumenta por la ADH.

la luz tubular y el líquido intersticial. Debido a que la rama ascendente gruesa es casi impermeable al agua, a los solutos bombeados no les sigue un flujo osmótico de agua hacia el intersticio. De este modo, el transporte activo de sodio y de otros iones fuera del asa ascendente gruesa añade más solutos que agua al intersticio medular renal. Hay cierta reabsorción pasiva de cloruro de sodio en la rama ascendente fina del asa de Henle, que también es impermeable al agua, lo que colabora más a elevar la concentración de solutos que hay en el intersticio de la médula renal.

La rama descendente del asa de Henle, al contrario que la rama ascendente, es muy permeable al agua, y la osmolaridad del líquido tubular se iguala rápidamente a la osmolaridad de la médula renal. Luego el agua se difunde fuera de la rama descendente del asa de Henle hacia el intersticio, y la osmolaridad del líquido tubular aumenta gradualmente a medida que fluye hacia la punta del asa de Henle.

Pasos implicados en la hiperosmolaridad del intersticio medular renal. Teniendo en cuenta estas características del asa de Henle en mente, comentemos cómo la médula renal se hace hiperosmótica. En primer lugar supongamos que el asa de Henle está llena de líquido con una concentración de 300 mOsm/l, la misma que deja el túbulo proximal (fig. 28-4, paso 1). Después, la bomba de iones activa de la rama ascendente gruesa del asa de Henle reduce la concentración dentro del túbulo y eleva la concentración intersticial; esta bomba establece un gradiente de concentración de 200 mOsm/l entre el líquido tubular y el líquido intersticial (paso 2). El límite del gradiente es de unos 200 mOsm/l porque la difusión paracelular de iones de vuelta al túbulo compensa finalmente el transporte de iones fuera de la luz cuando se consigue un gradiente de concentración de 200 mOsm/l.

El paso 3 consiste en que el líquido tubular en la rama descendente del asa de Henle y el líquido intersticial alcanzan con rapidez el equilibrio osmótico debido a la ósmosis de agua fuera de la rama descendente. La osmolaridad intersticial se mantiene en 400 mOsm/l debido a un transporte con-

tinuo de iones fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Luego, por sí mismo, el transporte activo de cloruro de sodio fuera de la rama ascendente gruesa es capaz de establecer sólo un gradiente de concentración de 200 mOsm/l, mucho menos que el conseguido mediante el sistema de contracorriente.

El paso 4 es un flujo adicional de líquido hacia el asa de Henle desde el túbulo proximal, que hace que el líquido hiperosmótico formado antes en la rama descendente fluya hacia la rama ascendente. Una vez que este líquido está en la rama ascendente, se bombean más iones hacia el intersticio, quedando el agua en el líquido tubular, hasta que se establece un gradiente osmótico de 200 mOsm/l, con un aumento de la osmolaridad del líquido intersticial hasta los 500 mOsm/l (paso 5). Después y de nuevo, el líquido que está en la rama descendente alcanza el equilibrio con el líquido intersticial medular hiperosmótico (paso 6), y a medida que el líquido tubular hiperosmótico procedente de la rama descendente del asa de Henle fluye hacia la rama ascendente, todavía más soluto es bombeado continuamente fuera de los túbulos y se deposita en el intersticio medular.

Estos pasos se repiten una y otra vez, con el efecto neto de añadir más y más soluto a la médula por encima de agua; con el tiempo suficiente, este proceso atrapa gradualmente solutos en la médula y multiplica el gradiente de concentración establecido por el bombeo activo de iones fuera de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, lo que finalmente eleva la osmolaridad del líquido intersticial a 1.200-1.400 mOsm/l como se muestra en el paso 7.

De este modo, la reabsorción repetida de cloruro de sodio por la rama gruesa ascendente del asa de Henle y la entrada continua de cloruro de sodio desde el túbulo proximal hacia el asa de Henle se llama *multiplicador por contracorriente*. El cloruro de sodio reabsorbido de la rama ascendente del asa de Henle se añade al cloruro de sodio recién llegado, lo que «multiplica» su concentración en el intersticio medular.

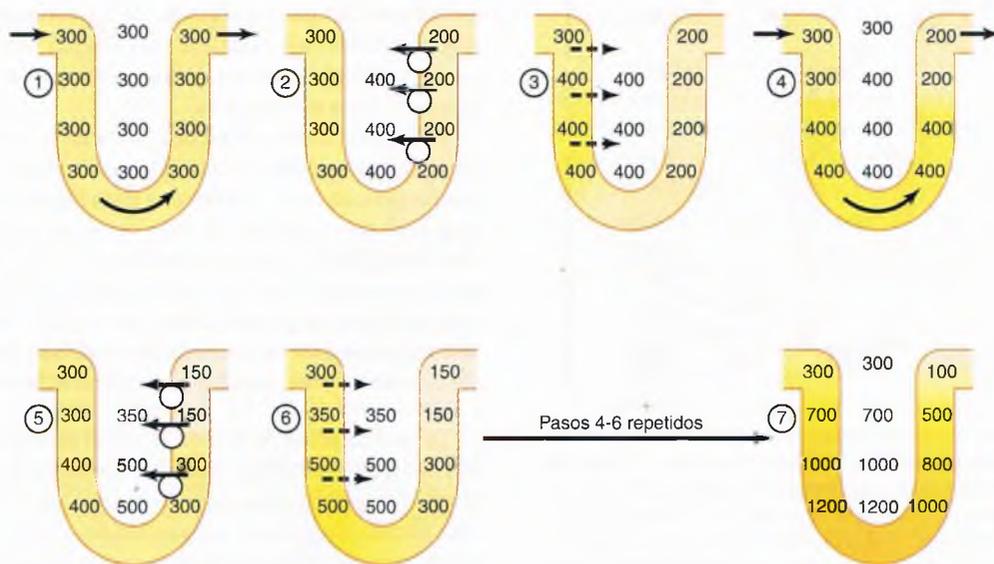


Figura 28-4 Sistema multiplicador por contracorriente en el asa de Henle para la producción de una médula renal hiperosmótica. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Función del túbulo distal y de los conductos colectores en la excreción de una orina concentrada

Cuando el líquido tubular deja el asa de Henle y fluye hacia el túbulo contorneado distal en la corteza renal, el líquido se diluye, con una osmolaridad de sólo 100 mOsm/l (fig. 28-5). La primera parte del túbulo distal diluye más el líquido tubular porque este segmento, como el asa ascendente de Henle, transporta de forma activa cloruro de sodio fuera del túbulo, pero es relativamente impermeable al agua.

A medida que el líquido fluye hacia el túbulo colector cortical, la cantidad de agua reabsorbida depende mucho de la concentración plasmática de ADH. Si falta la ADH, este segmento es casi impermeable al agua y no reabsorbe agua sino que continúa reabsorbiendo solutos y diluye más la orina. Cuando hay una concentración alta de ADH, el túbulo colector cortical se hace muy permeable al agua, de manera que se reabsorben ahora grandes cantidades de agua desde el túbulo hacia el intersticio de la corteza, donde es barrida por el flujo rápido de los capilares peritubulares. *El hecho de que estas grandes cantidades de agua se reabsorban hacia la corteza, en lugar de hacia la médula renal, ayuda a conservar la elevada osmolaridad del líquido intersticial medular.*

A medida que el líquido tubular fluye a lo largo de los conductos colectores medulares, hay una mayor reabsorción de agua desde el líquido tubular hacia el intersticio, pero la cantidad total de agua es relativamente pequeña comparada con la añadida al intersticio cortical. El agua reabsorbida sale rápidamente por los vasos rectos hacia la sangre venosa. Cuando hay concentraciones elevadas de ADH, los conductos colectores se hacen permeables al agua, de manera que el líquido al final de los conductos colectores tiene prácticamente la misma osmolaridad que el líquido intersticial de la médula renal, unos 1.200 mOsm/l (v. fig. 28-4). De este modo, reabsorbiendo la mayor cantidad de agua posible,

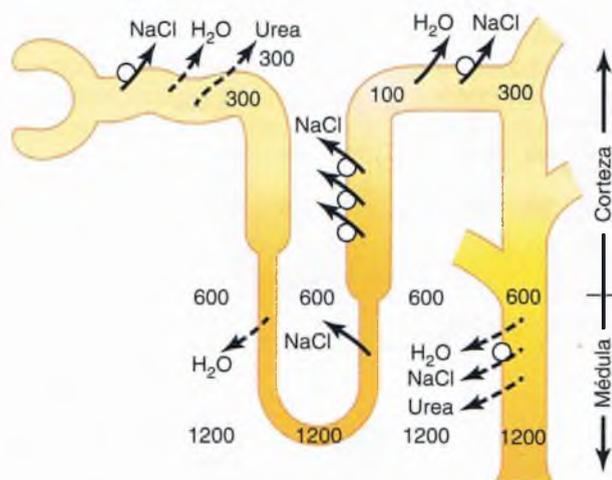


Figura 28-5 Formación de una orina concentrada cuando las concentraciones de hormona antidiurética (ADH) son altas. Obsérvese que el líquido que deja el asa de Henle está diluido, pero se concentra a medida que se absorbe el agua en los túbulos distales y colectores. Con concentraciones altas de ADH, la osmolaridad de la orina es aproximadamente la misma que la osmolaridad del intersticio medular renal en la papila, que es de unos 1.200 mOsm/l. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

los riñones forman una orina muy concentrada, excretando cantidades normales de solutos en la orina mientras añaden agua al líquido extracelular y compensan las deficiencias de agua corporal.

La urea contribuye a la hiperosmolaridad del intersticio medular renal y a la formación de una orina concentrada

Hasta ahora hemos considerado sólo la contribución del cloruro de sodio a la hiperosmolaridad del intersticio medular renal. Pero la urea contribuye a alrededor de un 40-50% de la osmolaridad (500-600 mOsm/l) del intersticio medular renal cuando el riñón está formando una orina concentrada al máximo. Al contrario que el cloruro de sodio, la urea se reabsorbe de forma pasiva desde el túbulo. Cuando hay una deficiencia de agua y la concentración de ADH es alta, se reabsorben de forma pasiva grandes cantidades de urea desde los conductos colectores medulares internos hacia el intersticio.

El mecanismo de reabsorción de la urea hacia la médula renal es como sigue. A medida que el agua fluye por el asa ascendente de Henle y hacia los túbulos distal y colector cortical, se reabsorbe poca urea porque estos segmentos son impermeables a la misma (v. tabla 28-1). En presencia de concentraciones elevadas de ADH, el agua se reabsorbe rápidamente desde el túbulo colector cortical y la concentración de urea aumenta rápidamente porque la urea no es muy difusible en esta parte del túbulo.

Entonces, a medida que el líquido tubular fluye hacia los conductos colectores medulares internos, todavía se reabsorbe más agua, lo que da lugar a una concentración incluso mayor de urea en el líquido. Esta elevada concentración de urea en el líquido tubular del conducto colector medular interno hace que la urea difunda fuera del túbulo hacia el líquido intersticial renal. Esta difusión está muy facilitada por *transportadores de la urea, UT-A1 y UT-A3*. Uno de estos transportadores de la urea, UT-A3, se activa por la acción de la ADH, lo que aumenta el transporte de urea fuera del conducto colector medular interno incluso más cuando las concentraciones de ADH están elevadas. El movimiento simultáneo de agua y urea fuera de los conductos colectores medulares internos mantiene una elevada concentración de urea en el líquido tubular y, finalmente, en la orina, incluso aunque la urea se reabsorba.

La función fundamental de la urea en la contribución a la capacidad de concentrar la orina se evidencia por el hecho de que las personas que ingieren una dieta hiperproteica, que origina grandes cantidades de urea como productos de «desecho» nitrogenados, pueden concentrar la orina mucho mejor que las personas cuya ingestión de proteínas y producción de urea son bajas. La malnutrición se acompaña de una baja concentración de urea en el intersticio medular y de un deterioro considerable de la capacidad de concentrar la orina.

La recirculación de la urea desde el conducto colector al asa de Henle contribuye a la hiperosmolaridad de la médula renal. Una persona sana suele excretar un 20-50% de la carga de urea filtrada. En general, la excreción de urea está determinada sobre todo por dos factores: 1) la concentración de la urea en el plasma y 2) el filtrado glomerular (FG). En los pacientes con nefropatías y grandes reducciones del FG, la concentración plas-

La concentración de urea aumenta mucho, lo que normaliza la carga de urea filtrada y la excreción de urea (igualándola a la producción de urea), a pesar del menor FG.

En el túbulo proximal se reabsorbe el 40-50% de la urea filtrada, pero incluso así, la concentración de urea en el líquido tubular aumenta debido a que la urea no es tan difusible como el agua. La concentración de urea continúa aumentando a medida que el líquido tubular fluye hacia los segmentos finos del asa de Henle, debido en parte a la reabsorción del agua en el asa de Henle, pero también por la cierta *secreción* de urea hacia el asa fina de Henle desde el intersticio medular (fig. 28-6). La secreción pasiva de urea en las finas asas de Henle se ve facilitada por el transportador de urea *UT-A2*.

La rama gruesa del asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo colector cortical son todos relativamente impermeables a la urea, y se reabsorbe muy poca urea en estos segmentos tubulares. Cuando el riñón está formando una orina concentrada y hay concentraciones altas de ADH, la reabsorción de agua en el túbulo distal y en el túbulo colector cortical aumenta más la concentración de la urea en el líquido tubular. Como esta urea fluye hacia el interior del conducto colector medular, la elevada concentración de urea en el líquido tubular y los transportadores específicos de la urea hacen que la urea difunda hacia el intersticio medular. Una parte moderada de la urea que se mueve hacia el intersticio medular difunde finalmente al asa fina de Henle, de manera que sube por el asa ascendente de Henle, el túbulo distal, el túbulo colector cortical y de nuevo al conducto colector medular. De esta forma, la urea

puede recircular a través de estas partes terminales del sistema tubular varias veces antes de ser excretada. Cada vuelta alrededor del círculo contribuye a aumentar más la urea.

Esta recirculación de la urea constituye un mecanismo adicional de formación de una médula renal hiperosmótica. Debido a que la urea es uno de los productos de desecho más abundantes que tienen que excretar los riñones, este mecanismo de concentración de la urea antes de que se excrete es esencial para economizar líquido corporal cuando el agua escasea.

Cuando hay demasiada agua en el cuerpo, la velocidad de flujo de la orina suele aumentar y, por tanto, la concentración de urea en los conductos colectores medulares internos se reduce, lo que provoca una menor difusión de urea en el intersticio medular renal. Los niveles de ADH también se reducen cuando existe un exceso de agua corporal, lo que a su vez hace disminuir la permeabilidad de los conductos colectores medulares internos al agua y a la urea, y se excreta más urea en la orina.

El intercambio por contracorriente en los vasos rectos conserva la hiperosmolaridad en la médula renal

A la médula renal debe llegar un flujo de sangre que cubra las necesidades metabólicas de las células de esta parte del riñón. Sin un sistema de flujo sanguíneo medular especial, los solutos bombeados a la médula renal por el sistema multiplicador por contracorriente se disiparían rápidamente.

El flujo sanguíneo de la médula renal tiene dos características que contribuyen a conservar las elevadas concentraciones de solutos:

1. *El flujo sanguíneo medular es bajo*, suponiendo menos de un 5% del flujo sanguíneo renal total. Este flujo sanguíneo lento es suficiente para cubrir las necesidades metabólicas de los tejidos, pero ayuda a minimizar la pérdida de solutos del intersticio medular.
2. *Los vasos rectos sirven de intercambiadores por contracorriente*, lo que minimiza el lavado de solutos del intersticio medular.

El mecanismo de intercambio por contracorriente opera como sigue (fig. 28-7). La sangre entra y deja la médula a través de los vasos rectos en el límite entre la corteza y la médula renal. Los vasos rectos, como otros capilares, son muy permeables a los solutos que hay en la sangre, excepto a las proteínas plasmáticas. A medida que la sangre desciende hacia la médula en dirección a las papilas, se concentra cada vez más, en parte por la entrada de solutos desde el intersticio y en parte por la pérdida de agua hacia el intersticio. En el momento en que la sangre alcanza las puntas de los vasos rectos tiene una concentración de unos 1.200 mOsm/l, la misma que el intersticio medular. A medida que la sangre sube de nuevo hacia la corteza, cada vez es menos concentrada al difundir los solutos hacia el intersticio medular y moverse el agua hacia los vasos rectos.

Aunque hay grandes cantidades de intercambio de líquido y de solutos a través de los vasos rectos, hay una dilución neta pequeña de la concentración del líquido intersticial en cada nivel de la médula renal debido a la

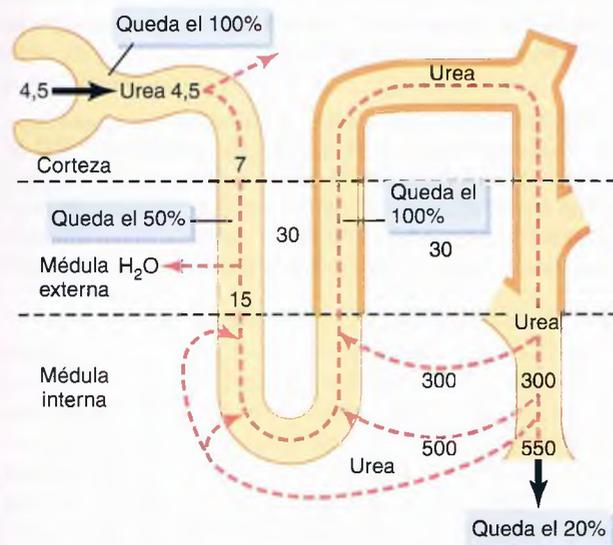


Figura 28-6 Recirculación de la urea absorbida desde el conducto colector medular hacia el líquido intersticial. Esta urea difunde hacia el asa fina de Henle y después pasa a través de los túbulos distales y finalmente hacia el conducto colector. La recirculación de la urea ayuda a atrapar la urea en la médula renal y contribuye a la hiperosmolaridad de esta parte del riñón. Las líneas oscuras, desde el asa ascendente gruesa de Henle hasta los conductos colectores medulares, indican que estos segmentos no son muy permeables a la urea. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles de urea por litro durante la anti diuresis, cuando hay grandes cantidades de hormona anti diurética. Los porcentajes de carga filtrada de urea que permanece en los túbulos se indican en los recuadros.)

© EL SEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

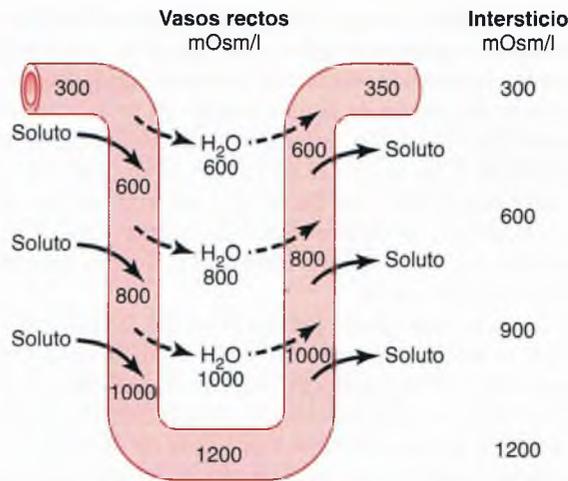
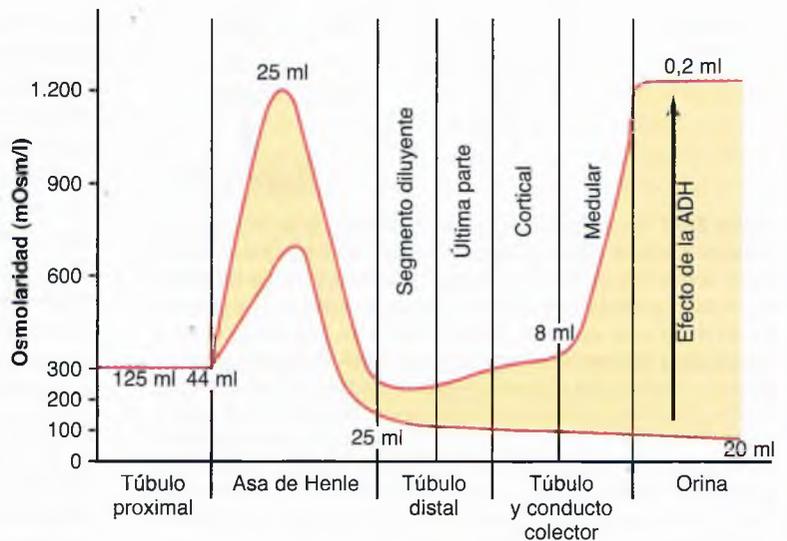


Figura 28-7 Intercambio por contracorriente en los vasos rectos. El plasma que fluye por la rama descendente de los vasos rectos es cada vez más hiperosmótico por la difusión del agua fuera de la sangre y la difusión de solutos desde el líquido del intersticio renal hacia la sangre. En la rama ascendente de los vasos rectos, los solutos difunden hacia el líquido intersticial y el agua difunde de nuevo hacia los vasos rectos. Se perderían grandes cantidades de solutos desde la médula renal sin la forma en U de los capilares de los vasos rectos. (Los valores numéricos corresponden a miliosmoles por litro.)

forma en U de los capilares de los vasos rectos, que actúan como intercambiadores por contracorriente. Así, los vasos rectos no crean la hiperosmolaridad medular, pero evitan que se disipe.

La estructura en forma de U de los vasos minimiza la pérdida de solutos desde el intersticio pero no impide el flujo en masa de líquido y solutos hacia la sangre a través de las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas que favorecen la reabsorción en estos capilares. En condiciones estables, los vasos rectos se llevan la misma cantidad de solutos y agua que se absorbe en los túbulos medulares, y se mantiene la elevada concentración de solutos establecida por el mecanismo de contracorriente.

Figura 28-8 Cambios en la osmolaridad del líquido tubular a medida que pasa a través de diferentes segmentos tubulares en presencia de concentraciones altas de hormona antidiurética (ADH) y sin ADH. (Los valores numéricos indican los volúmenes aproximados en mililitros por minuto o las osmolaridades en miliosmoles por litro de líquido que fluye a lo largo de los diferentes segmentos tubulares.)



El aumento del flujo sanguíneo medular reduce la capacidad de concentrar la orina. Ciertos vasodilatadores pueden aumentar de forma acentuada el flujo sanguíneo en la médula renal, con lo que «lavan» parte de los solutos de la médula renal y reducen la capacidad máxima de concentrar la orina. Incrementos grandes de la presión arterial pueden aumentar también el flujo sanguíneo de la médula renal en mayor grado que en otras regiones del riñón y tender a lavar el intersticio hiperosmótico, lo que reduce la capacidad de concentración de la orina. Como se comentó antes, la capacidad máxima de concentrar la orina del riñón está determinada no sólo por la cantidad de ADH, sino por la osmolaridad del líquido intersticial de la médula renal. Incluso con concentraciones máximas de ADH, la capacidad para concentrar la orina se reducirá si el flujo sanguíneo medular aumenta lo suficiente como para reducir la hiperosmolaridad de la médula renal.

Resumen del mecanismo de concentración de la orina y de los cambios en la osmolaridad en diferentes segmentos de los túbulos

Los cambios en la osmolaridad y el volumen del líquido tubular a medida que pasa por las diferentes partes de la nefrona se muestran en la figura 28-8.

Túbulo proximal. Alrededor del 65% de los electrolitos filtrados se reabsorben en el túbulo proximal. Pero las membranas tubulares proximales son muy permeables al agua, de manera que siempre que se reabsorben solutos, el agua también difunde a través de la membrana tubular por ósmosis. Luego la osmolaridad del líquido sigue siendo aproximadamente la misma que la del filtrado glomerular, 300 mOsm/l.

Asa descendente de Henle. A medida que el líquido fluye por el asa descendente de Henle, el agua se reabsorbe hacia la médula. La rama descendente es muy permeable al agua, pero mucho menos al cloruro de sodio y a la urea. Luego la osmolaridad del líquido que fluye a través del asa descendente aumenta gradualmente hasta que casi se iguala a la del líquido intersticial

que le rodea, que es de unos 1.200 mOsm/l cuando la concentración sanguínea de ADH es elevada.

Cuando se está formando una orina diluida, debido a la baja concentración de ADH, la osmolaridad del intersticio medular es menor de 1.200 mOsm/l; en consecuencia, la osmolaridad del líquido tubular del asa descendente disminuye. Esto se debe en parte al hecho de que se absorbe menos urea en el intersticio medular a partir de los conductos colectores cuando las concentraciones de ADH son bajas y el riñón está formando un gran volumen de orina diluida.

Asa ascendente fina de Henle. La rama ascendente fina es prácticamente impermeable al agua, pero reabsorbe parte del cloruro de sodio. Debido a la elevada concentración del cloruro de sodio en el líquido tubular, y por la extracción de agua del asa descendente de Henle, hay una difusión pasiva del cloruro de sodio desde la rama ascendente fina hacia el intersticio medular. Así, el líquido tubular se diluye más a medida que el cloruro de sodio difunde fuera del túbulo y el agua permanece en él.

Parte de la urea absorbida en el intersticio medular a partir de los conductos colectores también difunde a la rama ascendente, lo que devuelve la urea al sistema tubular y ayuda a impedir el lavado de la médula renal. Este *reciclado de la urea* es un mecanismo adicional que contribuye a la hiperosmolaridad de la médula renal.

Asa ascendente gruesa de Henle. La parte gruesa del asa ascendente de Henle es prácticamente impermeable al agua, pero grandes cantidades de sodio, cloro y potasio y otros tipos de iones se transportan activamente desde el túbulo hacia el intersticio medular. Luego el líquido presente en la rama ascendente gruesa del asa de Henle se diluye mucho, lo que reduce la concentración a unos 100 mOsm/l.

Primera parte del túbulo distal. La primera parte del túbulo distal tiene propiedades similares a las del asa ascendente gruesa de Henle, de manera que la dilución del líquido tubular a unos 50 mOsm/l tiene lugar a medida que los solutos se reabsorben mientras el agua permanece en el túbulo.

Parte final del túbulo distal y túbulos colectores corticales. Al final del túbulo distal y en los túbulos colectores corticales, la osmolaridad del líquido depende de la concentración de ADH. Con concentraciones altas de ADH, estos túbulos son muy permeables al agua, y se reabsorben cantidades significativas de agua. Pero la urea no es muy difusible en esta parte de la nefrona, lo que da lugar a una mayor concentración de la urea a medida que se reabsorbe el agua. Esto permite que la mayor parte de la urea que llega al túbulo distal y al conducto colector pase a los conductos colectores medulares internos, desde donde al final se reabsorbe o excreta en la orina. Sin ADH se reabsorbe poca agua en la parte final del túbulo distal y en el túbulo colector cortical; luego la osmolaridad se reduce más debido a la reabsorción activa continua de iones en estos segmentos.

Conductos colectores medulares internos. La concentración de líquido en los conductos colectores medulares internos también depende de: 1) la ADH y 2) la osmolaridad del intersticio medular circundante establecida por el mecanismo

de contracorriente. En presencia de grandes cantidades de ADH, estos conductos son muy permeables al agua, y el agua difunde desde el túbulo hacia el líquido intersticial hasta que se alcanza el equilibrio osmótico, con el líquido tubular aproximadamente a la misma concentración que el intersticio medular (1.200-1.400 mOsm/l). Por tanto, cuando la presencia de ADH es alta se produce un volumen pequeño de orina concentrada. Debido a que la reabsorción del agua aumenta la concentración de la urea en el líquido tubular, y a que los conductos colectores medulares internos tienen transportadores específicos de la urea que facilitan mucho la difusión, gran parte de la urea muy concentrada que hay en los conductos difunde desde la luz tubular hacia el intersticio medular. Esta absorción de la urea hacia la médula renal contribuye a la elevada osmolaridad del intersticio medular y a la elevada capacidad de concentración del riñón.

Hay que considerar varios puntos importantes que pueden no ser obvios en esta exposición. En primer lugar, aunque el cloruro de sodio es uno de los principales solutos que contribuyen a la hiperosmolaridad del intersticio medular, *el riñón puede, cuando es necesario, excretar una orina muy concentrada que contiene poco cloruro de sodio*. La hiperosmolaridad de la orina en estas circunstancias se debe a las grandes concentraciones de otros solutos, en especial de productos de desecho como la urea y la creatinina. Una situación en que esto ocurre es en la deshidratación que acompaña a una ingestión escasa de sodio. Como se comentó en el capítulo 29, ingerir poco sodio estimula la formación de las hormonas angiotensina II y aldosterona, que juntas provocan la reabsorción ávida de sodio en los túbulos mientras dejan la urea y otros solutos para mantener una orina muy concentrada.

En segundo lugar, *pueden excretarse grandes cantidades de orina diluida sin aumentar la excreción de sodio*. Esto se consigue reduciendo la secreción de ADH, lo que disminuye la reabsorción de agua en los segmentos tubulares más distales sin alterar significativamente la reabsorción de sodio.

Y, finalmente, hay un *volumen de orina obligatorio*, que está impuesto por la capacidad de concentración máxima del riñón y por la cantidad de soluto que debe excretarse. Luego, si hay que excretar grandes cantidades de soluto, deben acompañarse de la mínima cantidad de agua necesaria para excretarlas. Por ejemplo, si deben excretarse 600 mOsm de soluto cada día, esto precisa *al menos* 1 l de orina si la capacidad de concentración máxima de la orina es de 1.200 mOsm/l.

Cuantificación de la concentración y dilución renal de la orina: «agua libre» y aclaramientos osmolares

El proceso de concentrar o diluir la orina precisa que los riñones excreten agua y solutos con cierta independencia. Cuando la orina está diluida, se excreta más agua que solutos. Por el contrario, cuando la orina está concentrada, se excretan más solutos que agua.

El aclaramiento total de solutos de la sangre puede expresarse en forma de *aclaramiento osmolar* (C_{osm}); este es

el volumen de plasma aclarado de solutos cada minuto, de la misma forma que se calcula el aclaramiento de una sola sustancia:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

donde U_{osm} es la osmolaridad de la orina, \dot{V} es el flujo de orina y P_{osm} la osmolaridad del plasma. Por ejemplo, si la osmolaridad del plasma es de 300 mOsm/l, la osmolaridad de la orina de 600 mOsm/l y el flujo de orina de 1 ml/min (0,001 l/min), la excreción osmolar es de 0,6 mOsm/min (600 mOsm/l \times 0,001 l/min) y el aclaramiento osmolar de 0,6 mOsm/min dividido por 300 mOsm/l, o 0,002 l/min (2 ml/min). Esto significa que se aclaran de solutos 2 ml de plasma cada minuto.

Las intensidades relativas con que se excretan los solutos y el agua pueden calcularse usando el concepto de «aclaramiento del agua libre».

El *aclaramiento de agua libre* (C_{H_2O}) se calcula como la diferencia entre la excreción de agua (flujo de orina) y el aclaramiento osmolar:

$$C_{H_2O} = \dot{V} - C_{osm} = \dot{V} - \frac{(U_{osm} \times \dot{V})}{P_{osm}}$$

De este modo, el aclaramiento de agua libre representa la intensidad con la que se excreta agua libre de solutos en los riñones. Cuando el aclaramiento del agua libre es positivo, los riñones están excretando un exceso de agua; cuando el aclaramiento de agua libre es negativo, los riñones están eliminado del organismo un exceso de solutos y están conservando agua.

Usando el ejemplo comentado antes, si el flujo de orina es de 1 ml/min y el aclaramiento osmolar de 2 ml/min, el aclaramiento de agua libre sería de -1 ml/min. Esto significa que los riñones, en lugar de estar eliminado más agua que solutos, en realidad están devolviendo el agua a la circulación sistémica, como ocurre en las deficiencias de agua. Luego, siempre que la osmolaridad de la orina sea mayor que la del plasma, el aclaramiento de agua libre es negativo, lo que indica que se conserva agua.

Cuando los riñones están formando una orina diluida (es decir, la osmolaridad de la orina es menor que la del plasma), el aclaramiento de agua libre tendrá un valor positivo, lo que denota que los riñones están extrayendo más agua del plasma que solutos. De este modo, el agua libre de solutos, llamada «agua libre», se está perdiendo del cuerpo y el plasma se está concentrando cuando el aclaramiento de agua libre es positivo.

Trastornos en la capacidad de concentrar la orina

Un trastorno en la capacidad de concentrar o diluir adecuadamente la orina por parte de los riñones puede aparecer en una o más de las siguientes anomalías:

1. *Secreción inadecuada de ADH*. Una secreción excesiva o inadecuada de ADH hace que los riñones manejen los líquidos de forma anormal.

2. *Un trastorno en el mecanismo de contracorriente*. Es necesario un intersticio medular hiperosmótico para tener la capacidad de concentración máxima de la orina. Independientemente de la ADH presente, la concentración máxima de la orina está limitada por el grado de hiperosmolaridad del intersticio medular.

3. *La incapacidad del túbulo distal, el túbulo colector y los conductos colectores de responder a la ADH*.

Falta de producción de ADH: diabetes insípida «central». Una incapacidad para producir o liberar ADH en el lóbulo posterior de la hipófisis puede deberse a lesiones o infecciones craneales, o puede ser congénita. Como los segmentos tubulares distales no pueden reabsorber agua si no hay ADH, este trastorno, llamado *diabetes insípida «central»*, da lugar a la formación de un gran volumen de orina diluida, con volúmenes de orina que pueden superar los 15 l/día. Los mecanismos de la sed, comentados más adelante en este capítulo, se activan cuando se pierde un exceso de agua del organismo; luego, mientras la persona beba suficiente agua, no se producen grandes descensos en el agua corporal. La principal anomalía observada en las personas con este trastorno es un gran volumen de orina diluida. Pero si se limita la ingestión de agua, como ocurre en el marco hospitalario cuando se limita la ingestión de líquido o el paciente está inconsciente (p. ej., por un traumatismo craneal), puede aparecer rápidamente una deshidratación grave.

El tratamiento de la diabetes insípida central consiste en la administración de un análogo sintético de la ADH, la *desmopresina*, que actúa selectivamente sobre los receptores V_2 incrementando la permeabilidad al agua en la parte distal de los túbulos distales y en los conductos colectores. La desmopresina puede administrarse mediante inyección, en forma de pulverizador nasal o por vía oral, y normaliza rápidamente la diuresis.

Incapacidad de los riñones para responder a la ADH: diabetes insípida «nefrógena». En algunas circunstancias hay concentraciones normales o elevadas de ADH pero los segmentos tubulares no pueden responder adecuadamente. Este trastorno se denomina *diabetes insípida «nefrógena»* porque la anomalía reside en los riñones. Esta anomalía puede deberse a un fracaso del mecanismo de contracorriente para formar un intersticio medular hiperosmótico o a un fracaso de los túbulos distales y colectores de responder a la ADH. En cualquier caso, se forman grandes volúmenes de orina diluida, lo que tiende a provocar deshidratación a no ser que la ingestión de líquido aumente en la misma medida que lo hace el volumen de orina.

Muchos tipos de nefropatías pueden alterar el mecanismo de concentración, especialmente las que afectan a la médula renal (v. capítulo 31 para una exposición detallada). Además, el deterioro de la función del asa de Henle, como ocurre con los diuréticos que inhiben la reabsorción de electrólitos en este segmento, como furosemida, puede reducir la capacidad de concentración de la orina. Y ciertos fármacos, como el litio (usado para tratar los trastornos maniaco-depresivos) y las tetraciclinas (usadas como antibiótico), pueden reducir la capacidad de los segmentos distales de la nefrona de responder a la ADH.

La diabetes insípida nefrónica puede distinguirse de la diabetes insípida central por la administración de desmopresina,

el análogo sintético de la ADH. La falta de una reducción rápida del volumen de orina y el aumento de la osmolaridad de la orina en las 2h siguientes a la inyección de desmopresina indican con fuerza una diabetes insípida nefrótica. El tratamiento de la diabetes insípida nefrótica es corregir, si es posible, la nefropatía subyacente. La hipernatremia también puede atenuarse con una dieta pobre en sodio y la administración de un diurético que refuerce la excreción renal de sodio, como un diurético tiazídico.

Control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular

Las regulaciones de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular están muy ligadas porque el sodio es el ion más abundante del compartimiento extracelular. La concentración plasmática de sodio está regulada normalmente dentro de unos límites estrechos de 140 a 145 mEq/l, con una concentración media de unos 142 mEq/l. La osmolaridad tiene unos 300 mOsm/l de media (unos 282 mOsm/l cuando se corrige la atracción interiónica) y rara vez cambia más de ±2-3%. Como se expuso en el capítulo 25, estas variables deben controlarse de forma precisa porque determinan la distribución del líquido entre los compartimientos intracelular y extracelular.

Cálculo de la osmolaridad plasmática a partir de la concentración plasmática de sodio

En la mayoría de los laboratorios clínicos no se mide habitualmente la osmolaridad plasmática. Pero, debido a que el sodio y sus aniones asociados suponen el 94% de los solutos en el compartimiento extracelular, la osmolaridad plasmática (P_{osm}) puede ser de alrededor de

$$P_{osm} = 2,1 \times \text{Concentración plasmática de sodio}$$

Por ejemplo, con una concentración plasmática de sodio de 142 mEq/l, la osmolaridad del plasma se calcularía a partir de esta fórmula en unos 298 mOsm/l. Para ser más exactos, en especial en los trastornos asociados a las nefropatías, debe incluirse la contribución de otros dos solutos, la glucosa y la urea. Estos cálculos de la osmolaridad plasmática suelen ser precisos dentro de unos puntos porcentuales respecto a las medidas directas.

Los iones sodio y los aniones asociados (sobre todo el bicarbonato y el cloro) representan alrededor del 94% de los osmoles extracelulares, y la glucosa y la urea contribuyen a alrededor del 3-5% de los osmoles totales. Pero como la urea difunde fácilmente a través de la mayoría de las membranas celulares, ejerce poca presión osmótica efectiva en condiciones estables. Luego los iones sodio del líquido extracelular y los aniones asociados son los principales determinantes del movimiento de líquido a través de la membrana celular. En consecuencia, podemos exponer el control de la osmolaridad y de la concentración de iones sodio al mismo tiempo.

Aunque múltiples mecanismos controlan la cantidad de sodio y agua que los riñones excretan, dos sistemas funda-

mentales están implicados especialmente en la regulación de la concentración del sodio y la osmolaridad del líquido extracelular: 1) el sistema osmorreceptor-ADH y 2) el mecanismo de la sed.

Sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH

La figura 28-9 muestra los componentes básicos del sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH para el control de la concentración de sodio y osmolaridad del líquido extracelular. Cuando la osmolaridad (concentración plasmática de sodio) aumenta por encima de lo normal por una deficiencia de agua, por ejemplo, este sistema de retroalimentación opera como sigue:

1. Un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular (lo que en términos prácticos significa un incremento de la concentración plasmática de sodio) hace que se retraigan unas células nerviosas especiales llamadas *células osmorreceptoras*, localizadas en la *región anterior del hipotálamo* cerca de los núcleos supraópticos.
2. La retracción de las células osmorreceptoras desencadena su activación y el envío de señales nerviosas a otras células nerviosas presentes en los núcleos supraópticos, que después transmiten estas señales a través del tallo de la hipófisis hasta el lóbulo posterior de la hipófisis.

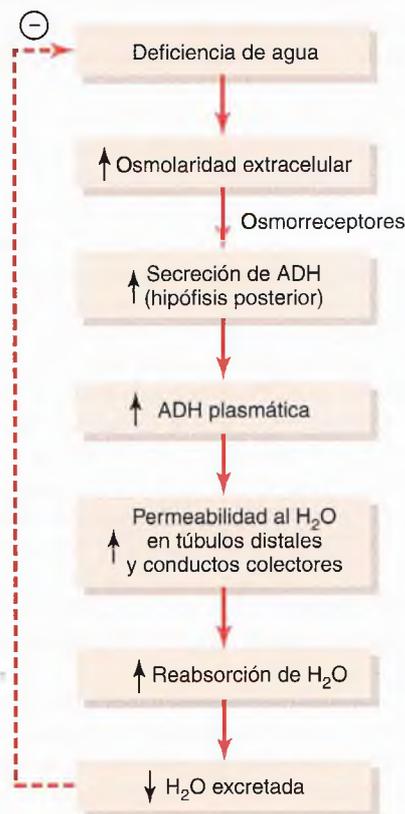


Figura 28-9 Mecanismo de retroalimentación osmorreceptor-hormona antidiurética (ADH) para regular la osmolaridad del líquido extracelular en respuesta a la deficiencia de agua.

- Estos potenciales de acción conducidos al lóbulo posterior de la hipófisis estimulan la liberación de ADH, que está almacenada en gránulos secretores (o vesículas) en las terminaciones nerviosas.
- La ADH entra en el torrente sanguíneo y es transportada a los riñones, donde aumenta la permeabilidad al agua de la parte final de los túbulos distales, los túbulos colectores corticales y los conductos colectores medulares.
- La mayor permeabilidad al agua en la parte distal de la nefrona aumenta la reabsorción de agua y provoca la excreción de un volumen pequeño de orina concentrada.

De este modo se conserva el agua en el organismo mientras el sodio y otros solutos continúan excretándose en la orina. Esto diluye los solutos en el líquido extracelular, lo que corrige el líquido extracelular excesivamente concentrado inicialmente.

Se produce la secuencia opuesta de acontecimientos cuando el líquido extracelular se diluye demasiado (hiposmótico). Por ejemplo, con una ingestión excesiva de agua y una reducción en la osmolaridad del líquido extracelular, se forma menos ADH, los túbulos renales reducen su permeabilidad al agua, se reabsorbe menos agua y se forma un gran volumen de orina diluida. Esto a su vez concentra los líquidos corporales y normaliza la osmolaridad plasmática.

Síntesis de ADH en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo y liberación de ADH por el lóbulo posterior de la hipófisis

La figura 28-10 muestra la neuroanatomía del hipotálamo y de la hipófisis, donde se sintetiza y libera la ADH. El hipotálamo contiene dos tipos de *neuronas magnocelulares* (grandes) que sintetizan ADH en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, alrededor de cinco sextas partes en los núcleos supraópticos y una sexta parte en los núcleos paraventriculares. Ambos núcleos tienen extensiones axonales hacia el lóbulo posterior de la hipófisis. Una vez sintetizada la ADH, se transporta por los axones de las neuronas hasta sus extremos, que terminan en el lóbulo posterior de la hipófisis. Cuando se estimulan los núcleos supraópticos y paraventriculares aumentando la osmolaridad o con otros factores, los impulsos nerviosos llegan hasta estas terminaciones nerviosas, lo que cambia la permeabilidad de sus membranas y aumenta la entrada de calcio. La ADH almacenada en los gránulos secretores (también llamados vesículas) de las terminaciones nerviosas se libera en respuesta a la mayor entrada de calcio. La ADH liberada es transportada a los capilares sanguíneos del lóbulo posterior de la hipófisis y a la circulación sistémica.

La secreción de ADH en respuesta al estímulo osmótico es rápida, de modo que las concentraciones plasmáticas de ADH pueden aumentar varias veces en los siguientes minutos, lo que proporciona un medio rápido de alterar la secreción renal de agua.

Una zona neuronal secundaria importante para controlar la osmolaridad y la secreción de ADH se localiza a lo largo de la *región anteroventral del tercer ventrículo*, o *región AV3V*. En la parte más alta de esta región hay una estructura llamada *órgano subfornical*, y en la parte inferior otra estructura llamada *órgano vasculoso de la lámina terminal*. Entre estos dos órganos, está el *núcleo preóptico mediano*, que tiene múltiples

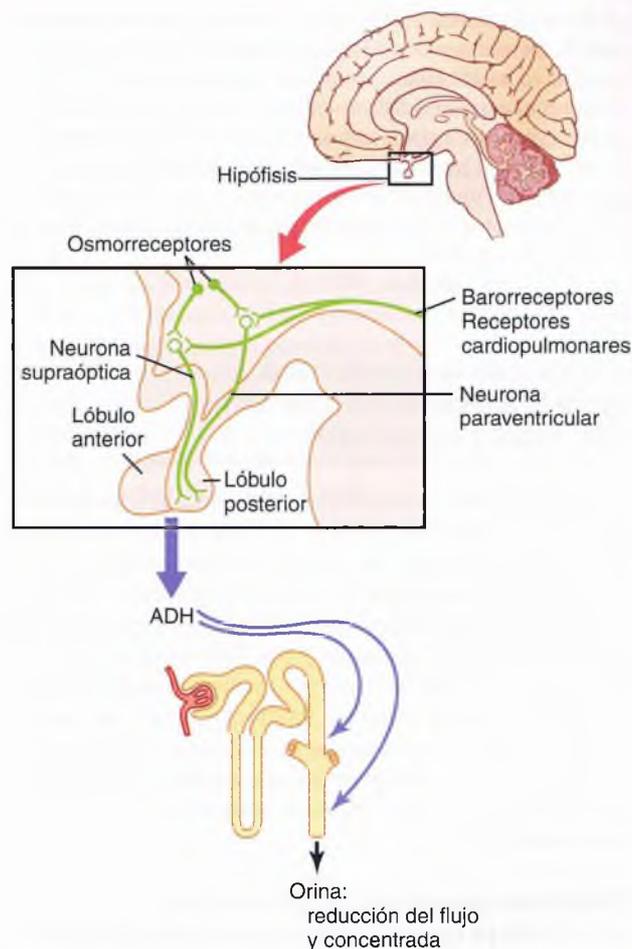


Figura 28-10 Neuroanatomía del hipotálamo, donde se sintetiza la hormona antidiurética (ADH), y del lóbulo posterior de la hipófisis, donde se libera la ADH.

conexiones nerviosas con los dos órganos, así como con los núcleos supraópticos y los centros de control de la presión arterial que hay en el bulbo raquídeo del encéfalo. Las lesiones de la región AV3V producen múltiples deficiencias en el control de la secreción de ADH, la sed, el apetito por el sodio y la presión arterial. El estímulo eléctrico de esta región o su estimulación por medio de la angiotensina II puede aumentar la secreción de ADH, la sed o el apetito por el sodio.

En la vecindad de la región AV3V y en los núcleos supraópticos se encuentran células neuronales a las que excitan pequeños incrementos de la osmolaridad en el líquido extracelular; de ahí el término *osmorreceptores* que se ha usado para describirlos. Estas células envían señales nerviosas a los núcleos supraópticos para controlar su activación y la secreción de ADH. También es probable que induzcan la sed en respuesta a un aumento de la osmolaridad del líquido extracelular.

El órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina terminal tienen un riego vascular que carece de la típica barrera hematoencefálica que impide la difusión de la mayoría de los iones desde la sangre hacia el tejido encefálico. Esto hace posible que los iones y otros solutos pasen entre la sangre y el líquido intersticial local en esta región. Como resultado, los osmorreceptores responden rápidamente a cambios en la osmolaridad del líquido extracelular, lo que ejerce un control poderoso sobre la secreción de ADH y sobre la sed, como se expuso antes.

Estímulo de liberación de ADH por una reducción de la presión arterial, una reducción del volumen sanguíneo o ambas

La liberación de ADH está controlada por reflejos cardiovasculares que responden a reducciones de la presión arterial, el volumen sanguíneo o ambos, como: 1) *reflejos de barorreceptores arteriales* y 2) *reflejos cardiopulmonares*, ambos comentados en el capítulo 18. Estas vías reflejas se originan en regiones de presión alta de la circulación, como el cayado aórtico y el seno carotídeo, y en regiones de presión baja, en especial en las aurículas del corazón. Los estímulos aferentes los transporta el vago y los nervios glossofaríngeos con sinapsis en los núcleos del tracto solitario. Las proyecciones desde estos núcleos transmiten señales a los núcleos hipotalámicos que controlan la síntesis y secreción de ADH.

De este modo, además del aumento de la osmolaridad, otros dos estímulos incrementan la secreción de ADH: 1) la reducción de la presión arterial y 2) la reducción del volumen sanguíneo. Cuando la presión arterial y el volumen sanguíneo se reducen, como ocurre durante una hemorragia, el aumento de la secreción de ADH aumenta la reabsorción de líquido en los riñones, lo que ayuda a normalizar la presión arterial y el volumen sanguíneo.

Importancia cuantitativa de la osmolaridad y de los reflejos cardiovasculares en el estímulo de la secreción de ADH

Como se muestra en la figura 28-11, una reducción en el volumen sanguíneo efectivo o un aumento en la osmolaridad del líquido extracelular estimulan la secreción de ADH. Pero la ADH

es considerablemente más sensible a pequeños cambios porcentuales en la osmolaridad que a cambios similares en el volumen sanguíneo. Por ejemplo, un cambio en la osmolaridad plasmática de sólo un 1% es suficiente para aumentar las concentraciones de ADH. Por el contrario, tras una pérdida de sangre, las concentraciones plasmáticas de ADH no cambian apreciablemente hasta que el volumen sanguíneo se reduce alrededor de un 10%. Con reducciones adicionales del volumen sanguíneo, las concentraciones de ADH aumentan rápidamente. Luego, ante una reducción intensa del volumen sanguíneo, los reflejos cardiovasculares desempeñan una función importante en el estímulo de la secreción de ADH. La regulación habitual día a día de la secreción de ADH durante la deshidratación simple se efectúa sobre todo a través de cambios en la osmolaridad plasmática. Sin embargo, la reducción del volumen sanguíneo aumenta mucho la respuesta de la ADH al aumento de la osmolaridad.

Otros estímulos para la secreción de ADH

La secreción de ADH también aumenta o reduce con otros estímulos del sistema nervioso central, así como con diversos fármacos y hormonas, como se muestra en la tabla 28-2. Por ejemplo, las náuseas son un estímulo potente para la liberación de ADH, que puede aumentar hasta 100 veces más de lo normal tras el vómito. Además, fármacos, como *nicotina* y *morfina*, estimulan la liberación de ADH, mientras que algunas sustancias, como el *alcohol*, inhiben su liberación. La diuresis acentuada que tiene lugar tras la ingestión de alcohol se debe en parte a la inhibición de la liberación de la ADH.

Importancia de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

Los riñones minimizan la pérdida de líquido durante las deficiencias de agua mediante el sistema de retroalimentación osmorreceptor-ADH. Pero es necesaria una ingestión adecuada de líquido para equilibrar cualquier pérdida de líquido que tenga lugar mediante la sudoración y la respiración y a través del aparato digestivo. La ingestión de líquido está regulada por el mecanismo de la sed que, junto al mecanismo osmorreceptor-ADH, mantiene un control preciso de la osmolaridad y de la concentración de sodio en el líquido extracelular.

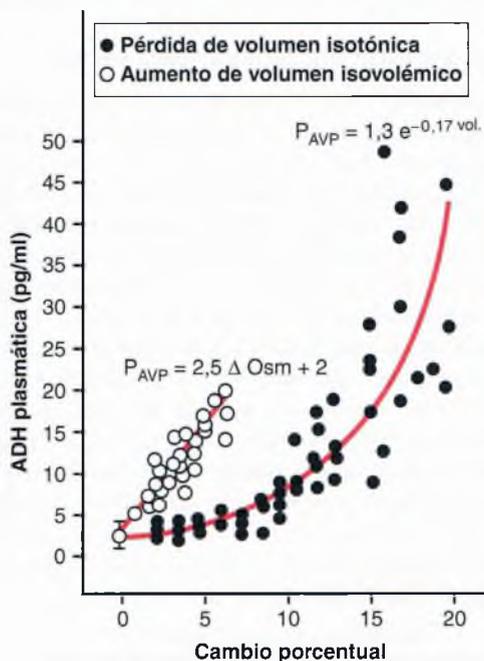


Figura 28-11 El efecto del aumento de la osmolaridad plasmática o de la reducción del volumen sanguíneo sobre la concentración de hormona antidiurética (ADH) plasmática, también llamada *arginina vasopresina* (AVP). (Reproducido a partir de Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52(12): 3212, 1973. Permiso de reproducción de American Society of Clinical Investigation.)

Tabla 28-2 Regulación de la secreción de ADH

Aumentan la ADH	Reducen la ADH
↑ Osmolaridad plasmática	↓ Osmolaridad plasmática
↓ Volumen de sangre	↑ Volumen de sangre
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
Náuseas	
Hipoxia	
Fármacos:	Fármacos:
Morfina	Alcohol
Nicotina	Clonidina (antihipertensivo)
Ciclofosfamida	Haloperidol (bloqueante de dopamina)

© El SEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Muchos de los mismos factores que estimulan la secreción de ADH también aumentan la sed, que se define como un deseo consciente de agua.

Centros de la sed en el sistema nervioso central

Refiriéndonos de nuevo a la figura 28-10, la misma zona a lo largo de la pared anteroventral del tercer ventrículo que favorece la liberación de ADH también estimula la sed. A nivel anterolateral en el núcleo preóptico hay otra pequeña zona que, cuando se estimula con una corriente eléctrica, incita a beber de inmediato y mientras dure el estímulo. Todas estas zonas se denominan juntas *centro de la sed*.

Las neuronas del centro de la sed responden a las inyecciones de soluciones hipertónicas de sal estimulando la búsqueda de agua. Estas células funcionan casi con toda seguridad como osmorreceptores para activar el mecanismo de la sed, de la misma forma que los osmorreceptores estimulan la liberación de ADH.

El aumento de la osmolaridad del líquido cefalorraquídeo en el tercer ventrículo tiene prácticamente el mismo efecto favorecedor de la búsqueda de agua. Es probable que el *órgano vasculoso de la lámina terminal*, que está inmediatamente por debajo de la superficie ventricular en el extremo inferior de la región AV3V, esté íntimamente implicado en la mediación de esta respuesta.

Estímulos de la sed

La tabla 28-3 resume algunos de los estímulos conocidos de la sed. Uno de los más importantes es el *aumento de la osmolaridad del líquido extracelular, que provoca una deshidratación intracelular en los centros de la sed*, lo que estimula la sensación de sed. El valor de esta respuesta es obvia: ayuda a diluir los líquidos extracelulares y normaliza la osmolaridad.

Las reducciones del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial también estimulan la sed a través de una vía que es independiente de la estimulada por la osmolaridad plasmática. Luego la pérdida de volumen sanguíneo por una hemorragia estimula la sed incluso aunque no cambie la osmolaridad plasmática. Esto se debe probablemente a impulsos neurales procedentes de los barorreceptores cardiopulmonares y arteriales sistémicos en la circulación.

Un tercer estímulo importante de la sed es la angiotensina II. Los estudios en animales han mostrado que la angiotensina II actúa sobre el órgano subfornical y sobre el órgano vasculoso de la lámina terminal. Estas regiones están fuera de la barrera hematoencefálica, y péptidos como la angiotensina II difunden a los tejidos. Debido a que a la angiotensina II también

la estimulan factores asociados a la hipovolemia y la presión arterial baja, su efecto sobre la sed ayuda a restaurar el volumen sanguíneo y la presión arterial hacia valores normales, junto a las otras acciones de la angiotensina II sobre los riñones para reducir la excreción de líquido.

La sequedad de la boca y la mucosa del esófago pueden desencadenar la sensación de sed. Como resultado de ello, una persona sedienta puede aliviar la sed casi de inmediato tras beber agua, aunque el agua no se haya absorbido del aparato digestivo y no haya tenido ningún efecto todavía sobre la osmolaridad del líquido extracelular.

Los estímulos digestivos y faríngeos influyen en la sed. En animales que tienen una abertura esofágica al exterior de forma que el agua nunca se absorbe hacia la sangre, la sed se alivia parcialmente tras beber, aunque el alivio es sólo temporal. Además, la distensión digestiva puede aliviar en parte la sed; por ejemplo, el inflado simple de un balón en el estómago puede aliviar la sed. Pero el alivio de la sensación de sed a través de mecanismos digestivos o faríngeos dura poco; el deseo de beber se satisface por completo sólo cuando la osmolaridad plasmática, el volumen sanguíneo o ambos se normalizan.

La capacidad de los animales y de los seres humanos de «medir» la ingestión de líquido es importante porque evita la hidratación excesiva. Después de que una persona bebe agua, pueden ser necesarios 30 a 60 min para que el agua se reabsorba y distribuya por todo el cuerpo. Si la sensación de sed no se aliviara temporalmente tras beber agua, la persona continuaría bebiendo más y más, lo que finalmente daría lugar a una hiperhidratación y una dilución excesiva de los líquidos corporales. Los estudios experimentales han demostrado repetidas veces que los animales beben casi exactamente la cantidad necesaria para normalizar la osmolaridad y el volumen plasmáticos.

Umbral del estímulo osmolar para beber

Los riñones deben excretar continuamente una cantidad obligatoria de agua, incluso en una persona deshidratada, para eliminar el exceso de solutos que se ingiere o produce por el metabolismo. El agua también se pierde por evaporación a través de los pulmones y el aparato digestivo y mediante la evaporación y la sudoración de la piel. Luego siempre hay una tendencia a la deshidratación, con un incremento resultante de la concentración de sodio y la osmolaridad en el líquido extracelular.

Cuando la concentración de sodio aumenta sólo alrededor de 2 mEq/l por encima de lo normal, se activa el mecanismo de la sed que provoca el deseo de beber agua. A esto se le llama *umbral para beber*. Luego incluso los pequeños incrementos de la osmolaridad plasmática se siguen normalmente de la ingestión de agua, que normaliza la osmolaridad y el volumen del líquido extracelular. De esta forma, la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular se controlan de forma precisa.

Respuestas integradas de los mecanismos osmorreceptor-ADH y de la sed en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

En una persona sana, los mecanismos osmorreceptor-ADH y de la sed trabajan en paralelo para regular de forma precisa la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido

Tabla 28-3 Control de la sed

Aumento de la sed	Reducción de la sed
↑ Osmolaridad	↓ Osmolaridad
↓ Volumen sanguíneo	↑ Volumen sanguíneo
↓ Presión arterial	↑ Presión sanguínea
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
Sequedad de boca	Distensión gástrica

extracelular, a pesar de desafíos deshidratadores constantes. Incluso con desafíos adicionales como la ingestión elevada de sal, estos sistemas de retroalimentación son capaces de mantener la osmolaridad plasmática razonablemente constante. La figura 28-12 muestra que un aumento en la ingestión de sodio de hasta seis veces con respecto a lo normal tiene sólo un pequeño efecto sobre la concentración plasmática de sodio mientras los mecanismos de la ADH y de la sed funcionan normalmente.

Cuando el mecanismo de la ADH o de la sed fallan, el otro puede habitualmente controlar la osmolaridad y la concentración de sodio del líquido extracelular con una razonable eficacia, siempre que se ingiera suficiente líquido para equilibrar el volumen obligatorio de orina y las pérdidas de agua diarias debidas a la respiración, la sudoración o las pérdidas digestivas. Pero si fallan los mecanismos de la ADH y de la sed, la osmolaridad y la concentración de sodio se controlan mal; así, cuando la ingestión de sodio aumenta tras un bloqueo de todo el sistema ADH-sed, se producen cambios relativamente pequeños en la concentración plasmática de sodio. Sin los mecanismos de ADH-sed, ningún otro mecanismo de retroalimentación es capaz de regular adecuadamente la osmolaridad ni la concentración plasmática de sodio.

Función de la angiotensina II y de la aldosterona en el control de la osmolaridad y la concentración de sodio en el líquido extracelular

Como se expuso en el capítulo 27, tanto la angiotensina II como la aldosterona desempeñan funciones importantes en la regulación de la reabsorción de sodio en los túbulos rena-

les. Cuando la ingestión de sodio es baja, mayores concentraciones de estas hormonas estimulan la reabsorción de sodio en los riñones y, por tanto, impiden pérdidas importantes de sodio, incluso aunque la ingestión de sodio pueda ser tan sólo de un 10% de lo normal. Por el contrario, con una ingestión elevada de sodio, la menor formación de estas hormonas permite a los riñones excretar grandes cantidades de sodio.

Debido a la importancia de la angiotensina II y de la aldosterona en la regulación de la excreción de sodio por los riñones, uno podría inferir equivocadamente que también son importantes en la regulación de la concentración de sodio del líquido extracelular. Aunque estas hormonas aumentan la cantidad de sodio en el líquido extracelular, también aumentan el volumen de líquido extracelular al aumentar la reabsorción de agua junto a la de sodio. Luego, la angiotensina II y la aldosterona ejercen un escaso efecto sobre la concentración de sodio, excepto en condiciones extremas.

Esta relativa falta de importancia de la aldosterona en la regulación de la concentración de sodio del líquido extracelular se muestra en el experimento de la figura 28-13. Esta figura muestra el efecto sobre la concentración plasmática de sodio del cambio de la ingestión de sodio de más de seis veces en dos condiciones: 1) en condiciones normales y 2) después de bloquear el sistema de retroalimentación de la aldosterona extirpando las glándulas suprarrenales e infundiéndole a los animales aldosterona a una velocidad constante de manera que las concentraciones plasmáticas no aumenten ni disminuyan. Obsérvese que cuando la ingestión de sodio aumentó seis veces, la concentración plasmática cambió sólo un 1-2% en los dos casos. Esto indica que incluso sin un sistema de retroalimentación funcional de la aldosterona, la concentración plasmática de sodio puede regularse bien. El mismo tipo de experimento se ha realizado tras bloquear la formación de angiotensina II con el mismo resultado.

Hay dos razones principales por las que los cambios en la angiotensina II y la aldosterona no tienen un efecto importante en la concentración plasmática de sodio.

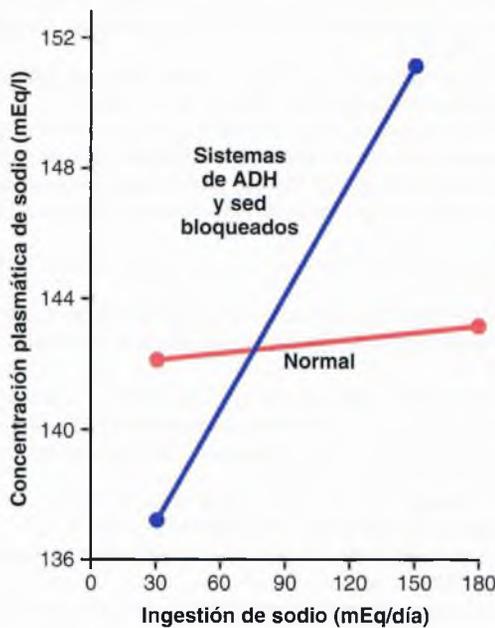


Figura 28-12 Efecto de los cambios grandes en la ingestión de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales (línea roja) y después de bloquear los mecanismos de retroalimentación de la hormona anti-diurética (ADH) y de la sed (línea azul). Obsérvese que el control de la concentración de sodio en el líquido extracelular es malo si no existen estos mecanismos de retroalimentación. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

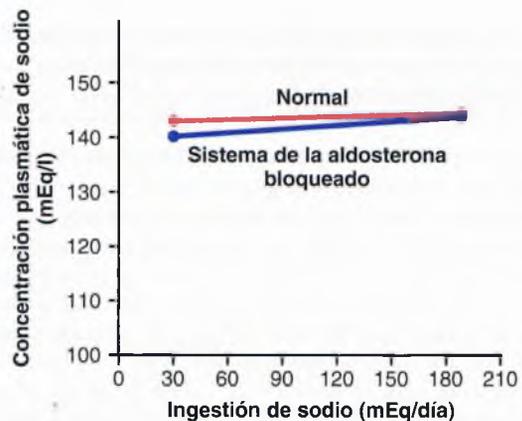


Figura 28-13 Efecto de los cambios grandes en la ingestión de sodio sobre la concentración de sodio en el líquido extracelular en perros en condiciones normales (línea roja) y después de bloquear el sistema de retroalimentación de la aldosterona (línea azul). Obsérvese que la concentración de sodio se mantiene relativamente constante a lo largo de esta gran amplitud de ingestiones de sodio, con o sin el control de retroalimentación de la aldosterona. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Primero, como se dijo antes, la angiotensina II y la aldosterona aumentan la reabsorción de sodio y de agua en los túbulos renales, lo que aumenta el volumen del líquido extracelular y la *cantidad* de sodio pero cambia poco su *concentración*. Segundo, mientras que el mecanismo de la ADH-sed sea funcional, cualquier tendencia hacia el aumento de la concentración plasmática de sodio se compensa con un aumento de la ingestión de agua o de la secreción de ADH, lo que tiende a diluir el líquido extracelular y normalizarlo. El sistema de la ADH-sed oscurece en gran medida los sistemas de la angiotensina II y la aldosterona en la regulación de la concentración de sodio en condiciones normales. Incluso en pacientes con un *hiperaldosteronismo primario*, con concentraciones extremadamente elevadas de aldosterona, la concentración plasmática de sodio suele aumentar sólo alrededor de 3-5 mEq/l por encima de lo normal.

En condiciones extremas, causadas por una pérdida completa de la secreción de aldosterona debido a una suprarrenalectomía o en pacientes con una enfermedad de Addison (secreción muy reducida o nula de aldosterona), hay una pérdida de sodio tremenda en los riñones, que puede dar lugar a reducciones en la concentración plasmática de sodio. Una de las razones es que grandes pérdidas de sodio causan finalmente una pérdida acentuada de volumen y una reducción de la presión arterial, lo que puede activar el mecanismo de la sed a través de reflejos cardiovasculares. Esto diluye aún más la concentración plasmática de sodio, incluso aunque una mayor ingestión de agua ayude a minimizar los descensos de los volúmenes del líquido corporal en estas condiciones.

Luego hay situaciones extremas en las que la concentración plasmática de sodio puede cambiarse significativamente, incluso con un mecanismo de la ADH-sed funcional. Incluso así, el mecanismo de la ADH-sed es con diferencia el sistema de retroalimentación más poderoso del organismo para el control de la osmolaridad y de la concentración de sodio del líquido extracelular.

Mecanismo de apetito por sal para el control de la concentración de sodio y el volumen del líquido extracelular

El mantenimiento del volumen y la concentración de sodio del líquido extracelular exigen un equilibrio entre la excreción de sodio y su ingestión. En las civilizaciones modernas, la ingestión de sodio es casi siempre mayor de la necesaria para la homeostasis. De hecho, la ingestión media de sodio en los sujetos de las culturas industrializadas que comen alimentos procesados suele ser de 100 a 200 mEq/día, aunque los seres humanos pueden vivir y funcionar normalmente con 10-20 mEq/día. Luego la mayoría de las personas consume más sodio del necesario para la homeostasis y hay pruebas de que nuestra ingestión actual de sodio puede tener relación con trastornos cardiovasculares como la hipertensión.

El apetito por la sal se debe en parte al hecho de que a los animales y a los seres humanos les gusta la sal y la comen sin importar si les falta o no. También hay un componente regulador del apetito por la sal en el que hay un comportamiento dirigido a obtener sal cuando el organismo carece de sodio. Esto es particularmente importante en los herbívoros, que de forma espontánea toman una dieta pobre en sal, pero el ansia de comer sal también es importante en los seres humanos con una deficiencia extrema de sodio, como en la enfermedad de Addison. En este caso, hay una deficiencia de secreción de aldosterona, que provoca una pérdida excesiva de sodio en la orina y da lugar a un menor volumen de líquido extracelular y de la concentración de sodio; ambos cambios desencadenan el deseo por la sal.

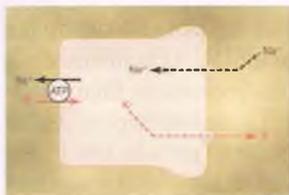
En general, los principales estímulos que aumentan el apetito por la sal son los asociados con el sodio y la reducción del volumen sanguíneo o la disminución de la presión arterial, asociadas con insuficiencia circulatoria.

El mecanismo neuronal del apetito por la sal es análogo al del mecanismo de la sed. Parece que participan algunos de los centros neuronales de la región AV3V del encéfalo, porque las lesiones en esta región afectan con frecuencia simultáneamente a la sed y al apetito por sal en los animales. Además, los reflejos circulatorios desencadenados por la presión arterial baja o la reducción del volumen sanguíneo afectan a la sed y al apetito por la sal al mismo tiempo.

Bibliografía

- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation, *Nat Rev Neurosci* 9:519-531, 2008.
- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Dwyer TM, Schmidt-Nielsen B: The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla, *News Physiol Sci* 18:1, 2003.
- Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium, *Physiol Rev* 87:1083, 2007.
- Finley JJ 4th, Konstam MA, Udelson JE: Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia, *Circulation* 118:410, 2008.
- Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite, *Exp Physiol* 93:177, 2008.
- Kozono D, Yasui M, King LS, et al: Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine, *J Clin Invest* 109:1395, 2002.
- Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008.
- McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake, *News Physiol Sci* 19:1, 2004.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus, *Ann Intern Med* 144:186, 2006.
- Schrier RW: Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration, *J Am Soc Nephrol* 17:1820, 2006.
- Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, et al: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release, *Kidney Int* 73:811, 2008.

Regulación renal del potasio, el calcio, el fosfato y el magnesio; integración de los mecanismos renales para el control del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular



Regulación de la excreción y concentración de potasio en el líquido extracelular

La concentración de potasio en el líquido extracelular está regulada normalmente en unos 4,2 mEq/l, y raramente aumenta o disminuye más de $\pm 0,3$ mEq/l. Este control preciso es necesario porque muchas funciones celulares son muy sensibles a los cambios en la concentración del potasio en el líquido extracelular. Por ejemplo, un aumento de la concentración de potasio de sólo 3-4 mEq/l puede provocar arritmias cardíacas, y concentraciones mayores una parada cardíaca o una fibrilación.

Una dificultad especial en la regulación de la concentración de potasio en el líquido extracelular es el hecho de que más del 98% del potasio total corporal está dentro de las células y que sólo el 2% está en el líquido extracelular (fig. 29-1). En un adulto de 70 kg, que tiene unos 28 l de líquido intracelular (40% del peso corporal) y 14 l de líquido extracelular (20% del peso corporal), alrededor de 3.920 mEq de potasio están dentro de las células y sólo unos 59 mEq están en el líquido extracelular. Además, el potasio que contiene una sola comida puede llegar a ser 50 mEq, y la ingestión diaria suele estar entre 50 y 200 mEq/día; luego no eliminar rápidamente del líquido extracelular el potasio ingerido podría provocar una *hiperpotasemia* (aumento de la concentración plasmática de potasio). Además, una pequeña pérdida de potasio del líquido extracelular podría provocar una *hipopotasemia* grave (concentración plasmática de potasio baja) sin las respuestas compensadoras rápidas y adecuadas.

El mantenimiento del equilibrio entre la captación y el gasto del potasio depende sobre todo de la excreción renal porque la excreción fecal es sólo del 5-10% de la ingestión de potasio. De este modo, el mantenimiento de un equilibrio normal del potasio exige que los riñones ajusten la excreción de potasio con rapidez y precisión como respuesta a amplias variaciones en su ingestión, como es también cierto en la mayoría de los otros electrolitos.

El control de la distribución del potasio entre los compartimientos extracelular e intracelular también desempeña una función importante en su homeostasis. Como el 98% del potasio corporal total está dentro de las células, estas pueden servir de almacén del potasio cuando hay un exceso extra-

celular durante la hiperpotasemia o como fuente de potasio durante la hipopotasemia. Así, la redistribución del potasio entre los compartimientos líquidos intracelular y extracelular constituye una primera línea de defensa frente a los cambios en la concentración de potasio en el líquido extracelular.

Regulación de la distribución interna del potasio

Tras la ingestión de una comida normal, la concentración de potasio en el líquido extracelular aumentaría hasta un valor mortal si el potasio ingerido no se moviera rápidamente hacia el interior de las células. Por ejemplo, la absorción de 40 mEq de potasio (la cantidad contenida en una comida rica en verduras y frutas) en un volumen de líquido extracelular de 14 l aumentaría la concentración plasmática de potasio unos 2,9 mEq/l si todo el potasio permaneciera en el compartimiento extracelular. Afortunadamente, la mayor parte del potasio ingerido pasa rápidamente al interior de las células hasta que los riñones pueden eliminar el exceso. La tabla 29-1 resume algunos de los factores que pueden influir en la distribución del potasio entre los compartimientos intracelular y extracelular.

La insulina estimula la captación del potasio por las células. La insulina es importante para aumentar la captación de potasio por las células tras una comida es la insulina. En las personas con una deficiencia de insulina debida a una diabetes mellitus, el aumento de la concentración plasmática de potasio tras ingerir una comida es mucho mayor de lo normal. Sin embargo, las inyecciones de insulina pueden ayudar a corregir la hiperpotasemia.

La aldosterona aumenta la captación de potasio por las células. La mayor ingestión de potasio también estimula la secreción de aldosterona, lo que aumenta la captación de potasio. El exceso de secreción de aldosterona (síndrome de Conn) se asocia casi invariablemente a hipopotasemia, debido en parte al movimiento del potasio extracelular al interior de las células. Por el contrario, los pacientes con una producción deficiente de aldosterona (enfermedad de Addison) tienen a menudo una hiperpotasemia debido a la acumulación de potasio en el espacio extracelular, así como a la retención renal de potasio.

El estímulo β -adrenérgico aumenta la captación de potasio por las células. La mayor secreción de catecolaminas, en especial de adrenalina, puede provocar el movimiento

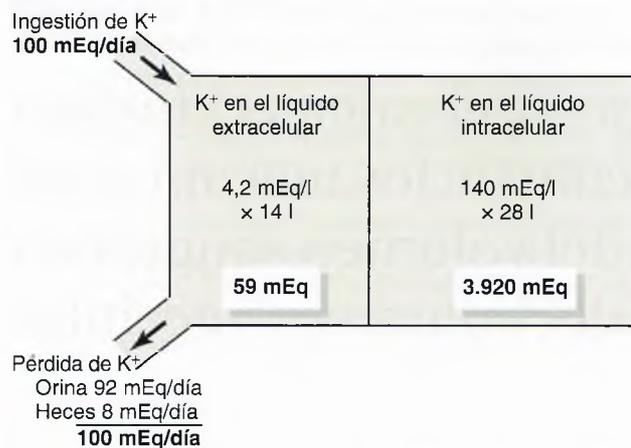


Figura 29-1 Ingestión normal de potasio, distribución del potasio en los líquidos corporales y salida del potasio del organismo.

Tabla 29-1 Factores que pueden alterar la distribución del potasio entre el líquido intracelular y el extracelular

Factores que meten K ⁺ en las células (reducción de [K ⁺] extracelular)	Factores que sacan K ⁺ de las células (aumento de [K ⁺] extracelular)
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina • Aldosterona • Estímulo β-adrenérgico • Alcalosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Deficiencia de insulina (diabetes mellitus) • Deficiencia de aldosterona (enfermedad de Addison) • Bloqueo β-adrenérgico • Acidosis • Lisis celular • Ejercicio extenuante • Aumento de la osmolaridad del líquido extracelular

del potasio desde el líquido extracelular al intracelular, sobre todo a través de la estimulación de los receptores β₂-adrenérgicos. Por el contrario, el tratamiento de la hipertensión con β-bloqueantes, como propranolol, hace que el potasio salga de las células y crea una tendencia a la hiperpotasemia.

Las alteraciones acidobásicas pueden provocar cambios en la distribución del potasio. La acidosis metabólica aumenta la concentración extracelular de potasio, en parte por la salida de potasio de las células, mientras que la alcalosis metabólica reduce la concentración de potasio en el líquido extracelular. Aunque los mecanismos responsables del efecto de la concentración del ion hidrógeno sobre la distribución interna del potasio no se conocen del todo, un efecto de la mayor concentración del ion hidrógeno es reducir la actividad de la bomba adenosina trifosfatasa (ATPasa) sodio-potasio. Esto reduce a su vez la captación celular de potasio y eleva su concentración extracelular.

La lisis celular aumenta la concentración extracelular de potasio. A medida que se destruyen las células, las grandes cantidades de potasio contenidas en las células se liberan al compartimiento extracelular. Esto puede producir una hiperpotasemia acentuada si se destruyen grandes can-

tidades de tejido, como ocurre en la lesión muscular grave o en la lisis de eritrocitos.

El ejercicio extenuante puede provocar una hiperpotasemia al liberar potasio del músculo esquelético. Durante el ejercicio prolongado, el potasio se libera del músculo esquelético hacia el líquido extracelular. Habitualmente, la hiperpotasemia es leve, pero puede ser clínicamente significativa después del ejercicio intenso especialmente en los pacientes tratados con β-bloqueantes o en sujetos con una deficiencia de insulina. En casos raros, la hiperpotasemia tras el ejercicio puede ser tan intensa que provoque arritmias cardíacas y muerte súbita.

El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular provoca una redistribución del potasio desde las células hasta el líquido extracelular. El aumento de la osmolaridad del líquido extracelular provoca un flujo osmótico de agua fuera de las células. La deshidratación celular aumenta la concentración intracelular de potasio, con lo que favorece la difusión de potasio fuera de las células y aumenta la concentración de potasio en el líquido extracelular. La reducción de la osmolaridad en el líquido extracelular tiene el efecto opuesto.

Visión general de la excreción renal de potasio

La excreción de potasio renal está determinada por la suma de tres procesos renales: 1) la filtración de potasio (FG multiplicado por la concentración plasmática de potasio); 2) la reabsorción tubular de potasio y 3) la secreción tubular de potasio. La filtración normal de potasio por los capilares glomerulares es de unos 756 mEq/día (FG, 180 l/día multiplicado por el potasio plasmático, 4,2 mEq/l); esta filtración es relativamente constante en personas sanas debido a los mecanismos de autorregulación del FG comentados antes y a la precisión con que se regula la concentración plasmática de potasio. Pero la reducción acentuada del FG en ciertas nefropatías puede provocar una acumulación acentuada de potasio y una hiperpotasemia.

La figura 29-2 resume el manejo tubular del potasio en condiciones normales. Alrededor del 65% del potasio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal. Otro 25-30% del potasio filtrado se reabsorbe en el asa de Henle, en especial en la parte gruesa ascendente donde el potasio se cotransporta activamente junto al sodio y el cloro. En el túbulo proximal y en el asa de Henle se reabsorbe una fracción relativamente constante de la carga de potasio filtrada. Los cambios en la reabsorción del potasio en estos segmentos pueden influir en la excreción de potasio, pero la mayor parte de la variación diaria en la excreción de potasio no se debe a cambios en la reabsorción en el túbulo proximal ni en el asa de Henle.

Las variaciones diarias en la excreción de potasio se deben principalmente a cambios en la secreción de potasio en los túbulos distal y colector. Las zonas más importantes de regulación de la excreción del potasio son las células principales en la parte final de los túbulos distales y en los túbulos colectores corticales. En estos segmentos tubulares, el potasio puede reabsorberse a veces u otras

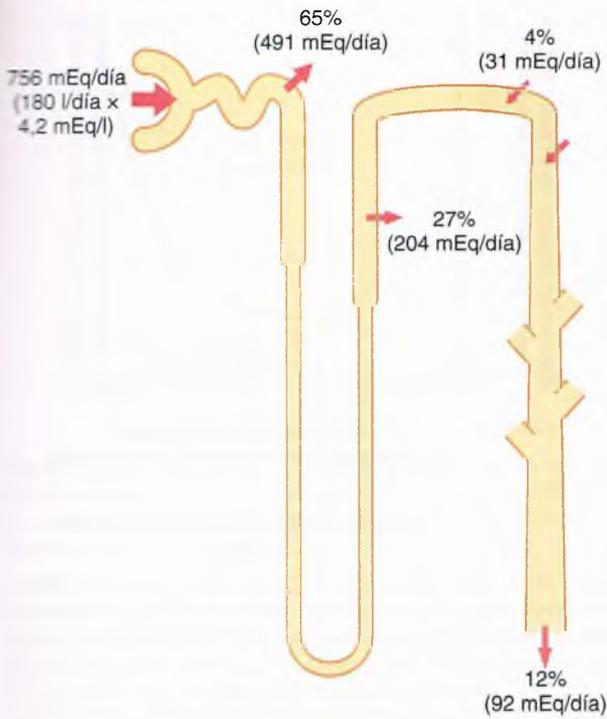


Figura 29-2 Zonas en el túbulo renal de reabsorción y secreción del potasio. El potasio se reabsorbe en el túbulo proximal y en el asa ascendente de Henle, de manera que sólo alrededor de un 8% de la carga filtrada llega al túbulo distal. La secreción de potasio en la porción final de los túbulos distales y conductos colectores coopera con la cantidad excretada, de manera que la excreción diaria es de alrededor de un 12% del potasio filtrado en los capilares glomerulares. Los porcentajes indican la cantidad de carga filtrada que se reabsorbe o secreta en los diferentes segmentos tubulares.

secretarse, dependiendo de las necesidades del organismo. Con una ingestión normal de potasio de 100 mEq/día, los riñones deben excretar unos 92 mEq/día (los 8 mEq restantes se pierden en las heces). Alrededor de 31 mEq/día de potasio se secretan en los túbulos distal y colector, lo que supone un tercio del potasio excretado.

Ante ingestiones elevadas de potasio, la excreción extra requerida de potasio se consigue casi completamente aumentando la secreción de potasio en los túbulos distal y colector. De hecho, con una dieta extremadamente rica en potasio, su excreción puede superar la cantidad de potasio que hay en el filtrado glomerular, lo que indica que hay un poderoso mecanismo excretor de potasio.

Cuando la ingestión de potasio es baja, la secreción de potasio en los túbulos distal y colector disminuye, lo que reduce la secreción urinaria de potasio. En las reducciones extremas de la ingestión de potasio hay una reabsorción neta del potasio en los segmentos distales de la nefrona y la excreción de potasio se reduce al 1% del potasio presente en el filtrado glomerular (a < 10 mEq/día). Con ingestiones de potasio por debajo de esta cifra puede aparecer una hipopotasemia grave.

Luego la mayor parte de la regulación diaria de la excreción de potasio tiene lugar en la parte final del túbulo distal y en el túbulo colector, donde el potasio puede reabsorberse o excretarse dependiendo de las necesidades del organismo. En la

siguiente sección consideraremos los mecanismos básicos de la secreción de potasio y los factores que regulan este proceso.

Secreción de potasio en las células principales de la porción final del túbulo distal y del túbulo colector cortical

Las células de la porción final del túbulo distal y del túbulo colector que secretan potasio se llaman *células principales* y constituyen el 90% de las células epiteliales de esta región. La figura 29-3 muestra los mecanismos celulares básicos de la secreción de potasio en las células principales.

La secreción de potasio desde la sangre hacia la luz tubular es un proceso en dos pasos que comienza con la captación desde el intersticio hacia la célula por medio de la bomba ATPasa sodio-potasio presente en la membrana basolateral de la célula; esta bomba mueve el sodio desde la célula al intersticio y al mismo tiempo introduce el potasio en el interior de la célula.

El segundo paso del proceso es la difusión pasiva del potasio desde el interior de la célula hasta el líquido tubular. La bomba ATPasa sodio-potasio crea una concentración intracelular alta de potasio, que proporciona la fuerza impulsora para la difusión pasiva del potasio desde la célula hacia la luz tubular. La membrana luminal de las células principales es muy permeable al potasio. Una razón de esta elevada permeabilidad es que hay canales especiales que son específicamente permeables a los iones potasio, lo que les permite difundir rápidamente a través de la membrana.

Control de la secreción de potasio en las células principales. Los principales factores que controlan la secreción de potasio en las células principales de la parte final del túbulo colector y del túbulo colector cortical son: 1) la actividad de la bomba ATPasa sodio-potasio, 2) el gradiente electroquímico para la secreción de potasio desde la sangre a la luz tubular y 3) la permeabilidad de la membrana luminal para el potasio. Estos tres determinantes de la secreción del potasio están regulados a su vez por los factores que se comentan más adelante.

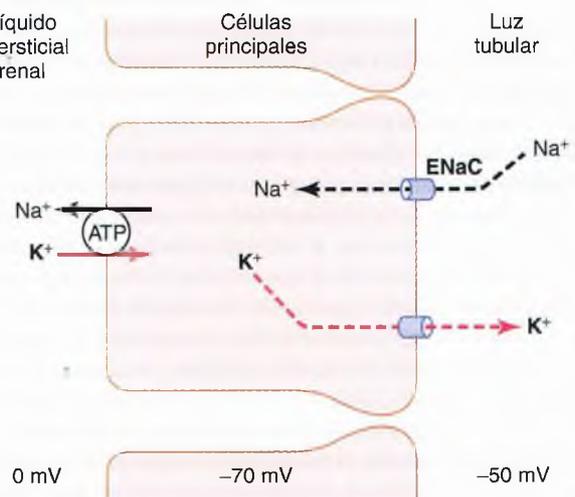


Figura 29-3 Mecanismos de secreción del potasio y reabsorción del sodio en las células principales de la porción final del túbulo distal y en el túbulo colector. ENaC, canal epitelial de sodio.

Las células intercaladas pueden reabsorber potasio durante la pérdida de potasio. En circunstancias asociadas a una pérdida acentuada de potasio, se detiene la secreción de potasio y hay una reabsorción neta de potasio en la parte distal de los túbulos distales y en los túbulos colectores. Esta reabsorción tiene lugar a través de las *células intercaladas*; aunque este proceso de reabsorción no se conoce del todo, se cree que un mecanismo que contribuye es un transportador *ATPasa hidrógeno-potasio* localizado en la membrana luminal. Este transportador reabsorbe el potasio que se intercambia por iones hidrógeno que se secretan a la luz tubular y el potasio difunde después a través de la membrana basolateral de la célula hacia la sangre. Este transportador es necesario para permitir la reabsorción de potasio durante las pérdidas de potasio en el líquido extracelular, pero en condiciones normales es poco importante en el control de la excreción de potasio.

Resumen de factores que regulan la secreción de potasio: la concentración plasmática de potasio, la aldosterona, el flujo tubular y la concentración de iones hidrógeno

Como la regulación normal de la excreción de potasio es sobre todo el resultado de cambios en la secreción de potasio en las células principales de la porción final de los túbulos distales y de los túbulos colectores, en este capítulo expondremos los principales factores que influyen en la secreción en estas células. Los factores más importantes que *estimulan* la secreción de potasio por las células principales son: 1) el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular; 2) el aumento de la aldosterona, y 3) el aumento del flujo tubular.

Un factor que *reduce* la secreción de potasio es el aumento de la concentración del ion hidrógeno (acidosis).

El aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimula la secreción de potasio. La secreción de potasio en la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores está estimulada directamente por el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular, lo que aumenta la excreción de potasio, como se muestra en la figura 29-4. Este efecto es especialmente pronunciado cuando la concentración de potasio en el líquido extracelular aumenta por encima de los 4,1 mEq/l, valor ligeramente inferior a la concentración normal. Luego la concentración plasmática de potasio aumentada es uno de los mecanismos más importantes para aumentar la secreción de potasio y regular la concentración de iones potasio en el líquido extracelular.

El aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular incrementa la secreción de potasio por medio de tres mecanismos: 1) el aumento de la concentración de potasio en el líquido extracelular estimula la bomba *ATPasa sodio-potasio*, con lo que aumenta la captación de potasio a través de la membrana basolateral; esto aumenta a su vez la concentración intracelular de iones potasio, lo que hace que el potasio difunda a través de la membrana luminal hacia el túbulo; 2) el aumento de la concentración extracelular de potasio incrementa el gradiente de potasio entre el líquido del intersticio renal y el interior de las células epiteliales; esto reduce la retrodifusión de iones potasio desde el interior de las células a través de la membrana basolateral, y 3) el aumento de

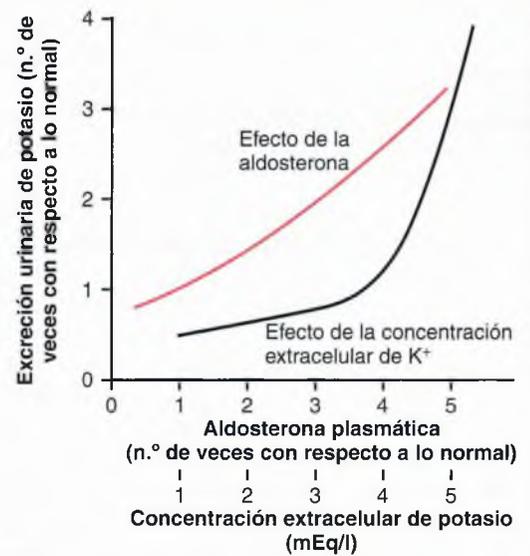


Figura 29-4 Efecto de la concentración plasmática de aldosterona (*línea roja*) y de la concentración extracelular del ion potasio (*línea negra*) sobre la excreción urinaria de potasio. Estos factores estimulan la secreción de potasio en las células principales de los túbulos colectores corticales. (Reproducido de datos de Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Am J Physiol* 244:F28, 1983.)

la concentración de potasio estimula la secreción de aldosterona en la corteza suprarrenal, lo que estimula aún más la secreción de potasio, como se comenta a continuación.

La aldosterona estimula la secreción de potasio.

La aldosterona estimula la reabsorción activa de iones sodio en las células principales de la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores (v. capítulo 27). Este efecto está mediado por una bomba *ATPasa sodio-potasio* que transporta el sodio fuera de la célula a través de la membrana basolateral y hacia la sangre al mismo tiempo que bombea potasio al interior de la célula. De este modo, la aldosterona ejerce un efecto fuerte sobre el control de la intensidad con la que las células principales secretan potasio.

Un segundo efecto de la aldosterona es aumentar la permeabilidad de la membrana luminal por el potasio, lo que aumenta la eficacia de la aldosterona en la estimulación de la secreción de potasio. Luego la aldosterona tiene un poderoso efecto potenciador de la excreción de potasio, como se muestra en la figura 29-4.

El aumento de la concentración extracelular de iones potasio estimula la secreción de aldosterona.

En los sistemas de control por retroalimentación negativa, el factor que se controla suele tener un efecto retroalimentador sobre el controlador. En el caso del sistema de control de la aldosterona-potasio, la secreción de aldosterona en la glándula suprarrenal está controlada por la concentración extracelular del ion potasio. La figura 29-5 muestra que un aumento de la concentración de potasio de unos 3 mEq/l puede aumentar la concentración plasmática de aldosterona desde casi 0 a hasta 60 ng/100 ml, una concentración casi 10 veces superior a la normal.

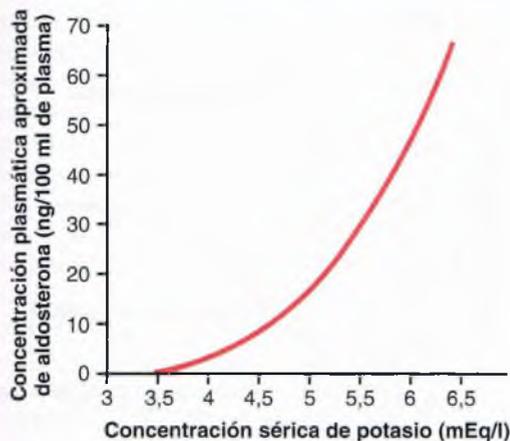


Figura 29-5 Efecto de la concentración extracelular del ion potasio sobre la concentración plasmática de aldosterona. Obsérvese que pequeños cambios en la concentración de potasio producen grandes cambios en la concentración de aldosterona.

El efecto de la concentración de iones potasio de estimular la secreción de aldosterona es parte de un poderoso sistema de retroalimentación que regula la excreción de potasio, como se muestra en la figura 29-6. En este sistema de retroalimentación, un aumento en la concentración plasmática de potasio estimula la secreción de aldosterona en sangre y, por tanto, incrementa la concentración sanguínea de aldosterona (bloque 1). El incremento de la concentración de aldosterona en sangre provoca entonces un aumento acentuado de la excreción de potasio en los riñones (bloque 2). El aumento de la excreción de potasio reduce entonces la concentración de potasio en el líquido extracelular hacia valores normales (bloques 3 y 4). Luego este mecanismo de retroalimentación actúa de forma sinérgica con el efecto directo del aumento de la concentración extracelular de potasio elevando la excreción de potasio cuando su ingestión se eleva (fig. 29-7).

El bloqueo del sistema de retroalimentación de la aldosterona afecta mucho al control de la concentración de potasio. Si no se secreta aldosterona, como ocurre en los pacientes con una enfermedad de Addison, la secreción renal de potasio se reduce, lo que hace que la concentración

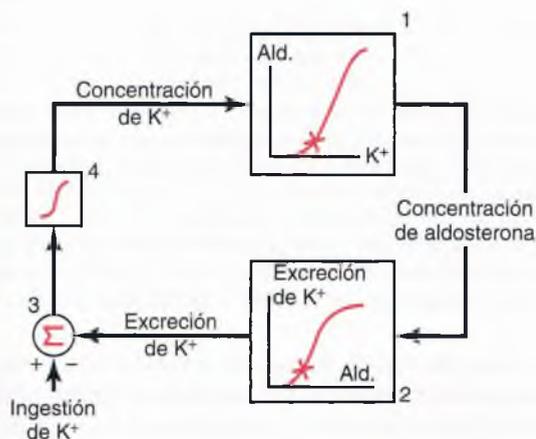


Figura 29-6 Mecanismo clásico de retroalimentación para el control de la concentración de potasio en el líquido extracelular por la aldosterona (Ald.).

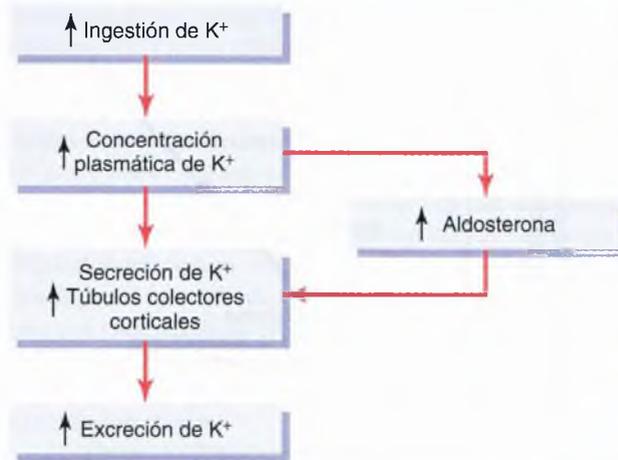


Figura 29-7 Principales mecanismos por los que una ingestión alta de potasio eleva la excreción de potasio. Obsérvese que la mayor concentración plasmática de potasio eleva directamente la secreción de potasio en los túbulos colectores corticales y aumenta indirectamente la secreción de potasio al elevar la concentración plasmática de aldosterona.

de potasio en el líquido extracelular aumente peligrosamente a valores altos. Por el contrario, ante una secreción excesiva de aldosterona (aldosteronismo primario), la secreción de potasio aumenta mucho, lo que da lugar a una pérdida renal de potasio y con ello a una hipopotasemia.

Además de su efecto estimulador en la secreción renal de potasio, la aldosterona también aumenta la captación celular de potasio, lo que contribuye al poderoso sistema de realimentación aldosterona-potasio, según se expone anteriormente.

La importancia cuantitativa especial del sistema de retroalimentación de la aldosterona en el control de la concentración de potasio se muestra en la figura 29-8. En este experimento, la ingestión de potasio se aumentó casi siete veces en los perros en dos condiciones: 1) en condiciones normales y 2) tras el bloqueo del sistema de retroalimentación de la aldosterona mediante la extirpación de las glándulas suprarrenales y la administración mediante infusión continua de una dosis fija de aldosterona para que la concentración plasmática de aldosterona no aumentara ni disminuyera.

Obsérvese que, en los animales normales, un aumento de siete veces en la ingestión de potasio provocó sólo un ligero aumento en la concentración de potasio, de 4,2 a 4,3 mEq/l. De este modo, cuando el sistema de retroalimentación de la aldosterona funciona normalmente, la concentración de potasio está controlada de forma precisa, a pesar de grandes cambios en la ingestión de potasio.

Cuando el sistema de retroalimentación de la aldosterona se bloqueó, los mismos incrementos en la ingestión de potasio provocaron un incremento mucho mayor de la concentración de potasio, de 3,8 a casi 4,7 mEq/l. Por tanto, el control de la concentración de potasio se deteriora mucho cuando se bloquea el sistema de retroalimentación de la aldosterona. Se observa un trastorno similar en la regulación del potasio en los seres humanos con sistemas de retroalimentación de la aldosterona que funcionan mal, como en los pacientes con aldosteronismo primario (demasiada aldosterona) o enfermedad de Addison (aldosterona insuficiente).

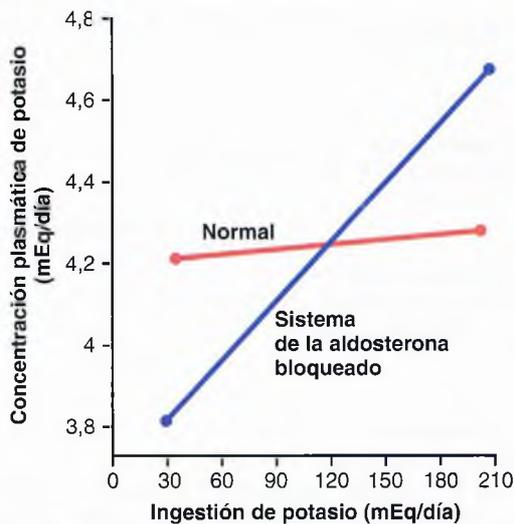


Figura 29-8 Efecto de los cambios grandes en la ingestión de potasio sobre la concentración de potasio en el líquido extracelular en condiciones normales (línea roja) y tras bloquear la retroalimentación de la aldosterona (línea azul). Obsérvese que tras el bloqueo del sistema de la aldosterona se altera mucho la regulación de la concentración de potasio. (Por cortesía del Dr. David B. Young.)

El aumento del flujo tubular distal estimula la secreción de potasio. Un aumento en el flujo tubular distal, como ocurre con la expansión de volumen, una ingestión elevada de sodio o el tratamiento con algunos diuréticos, estimula la secreción de potasio (fig. 29-9). Por el contrario, una reducción del flujo tubular distal, como ocurre en la pérdida de sodio, reduce la secreción de potasio.

El efecto del flujo tubular en la secreción de potasio en los túbulos distales y colectores está influida intensamente por la captación de potasio. Cuando la captación de potasio es elevada, el aumento del flujo tubular tiene un efecto mucho mayor para estimular la secreción de potasio que cuando la captación de potasio es baja (v. fig. 29-9).

El mecanismo del efecto del aumento del volumen es como sigue. Cuando se secreta potasio en el líquido tubular, la concentración luminal de potasio aumenta, lo que reduce la fuerza rectora de la difusión del potasio a través de la membrana luminal. Al aumentar el flujo tubular, el potasio secretado fluye continuamente por el túbulo, de manera que el aumento de la concentración tubular de potasio se minimiza. Luego la secreción neta de potasio aumenta al hacerlo el flujo tubular.

El efecto del aumento del flujo tubular es especialmente importante para ayudar a conservar la excreción normal de potasio durante los cambios en su ingestión. Por ejemplo, ante una ingestión elevada de sodio se reduce la secreción de aldosterona, lo que por sí mismo tendería a reducir la secreción de potasio y por tanto a reducir la excreción urinaria de potasio. Pero el elevado flujo tubular distal que se produce con una ingestión elevada de sodio tiende a aumentar la secreción de potasio (fig. 29-10), como se comentó en el párrafo previo. Luego los dos efectos de la ingestión elevada de sodio, la menor secreción de aldosterona y el flujo tubular alto, se equilibran entre sí, de manera que la excreción de potasio cambia poco. Además, con una ingestión pobre de sodio se producen pocos cambios en la excreción de potasio por los efectos equilibradores de la secreción mayor de aldosterona y del menor flujo tubular sobre la excreción del potasio.

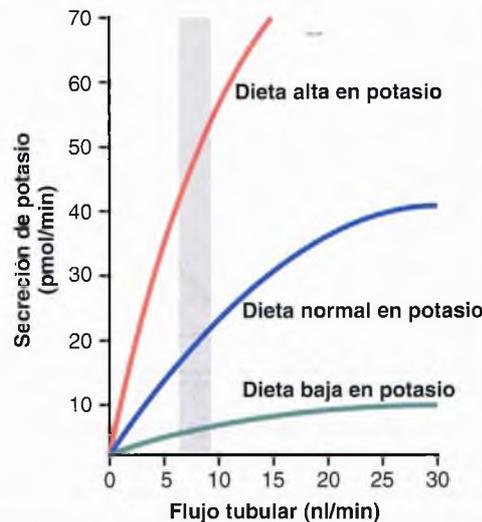


Figura 29-9 Relación entre la velocidad de flujo en los túbulos colectores corticales y la secreción de potasio y el efecto de los cambios en la ingestión de potasio. Obsérvese que una alta ingestión de potasio en la dieta potencia enormemente el efecto del aumento del flujo tubular para incrementar la secreción de potasio. La barra sombreada muestra el flujo tubular normal aproximado en la mayoría de los estados fisiológicos. (Tomado de Malnic G, Berliner RW, Giebisch C. *Am J Physiol* 256:F932, 1989.)

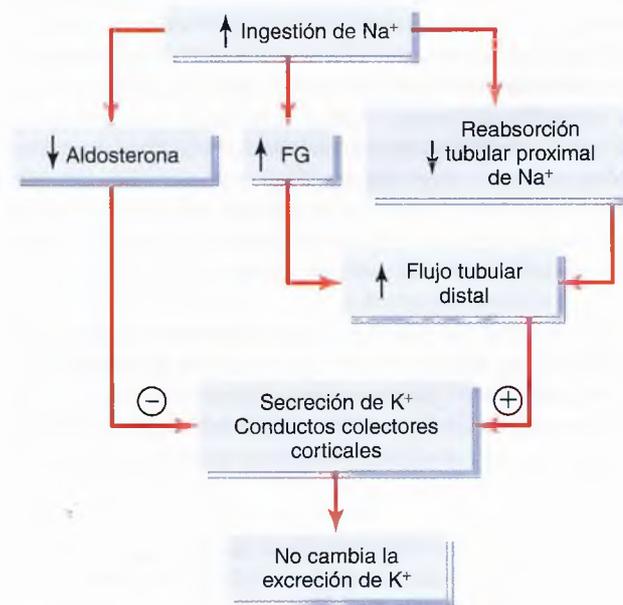


Figura 29-10 Efecto de la ingestión elevada de sodio sobre la excreción renal de potasio. Obsérvese que una dieta rica en sodio reduce la aldosterona plasmática, lo que tiende a reducir la secreción de potasio en los túbulos colectores corticales. Pero la dieta rica en sodio aumenta simultáneamente la llegada de líquido al conducto colector cortical, lo que tiende a aumentar la secreción de potasio. Los efectos opuestos de una dieta rica en sodio se compensan entre sí, de manera que cambia poco la excreción de potasio.

La acidosis aguda reduce la secreción de potasio.

Los incrementos agudos en la concentración de iones hidrógeno del líquido extracelular (acidosis) reducen la secreción de potasio, mientras que la menor concentración de iones hidrógeno (alcalosis) la aumentan. El principal mecanismo por el cual el aumento de la concentración de iones hidrógeno

inhibe la secreción de potasio es la reducción de la actividad de la bomba ATPasa sodio-potasio. Esto reduce a su vez la concentración intracelular de potasio y su difusión pasiva conseguida a través de la membrana luminal hacia el túbulo.

En una acidosis más prolongada, que dure varios días, se produce un incremento en la excreción urinaria de potasio. El mecanismo de este efecto se debe en parte a un efecto de la acidosis crónica que inhibe la reabsorción tubular proximal de cloruro de sodio y de agua, lo que aumenta el volumen que llega a nivel distal y estimula así la secreción de potasio. Este efecto invalida el efecto inhibitorio de los iones hidrógeno sobre la bomba ATPasa sodio-potasio. *Luego la acidosis crónica provoca una pérdida de potasio, mientras que la acidosis aguda reduce la excreción de potasio.*

Efectos beneficiosos de una dieta rica en potasio y baja en sodio. Durante la mayor parte de la historia humana, la dieta típica ha sido baja en sodio y rica en potasio, en comparación con la dieta típica moderna. En poblaciones aisladas que no han experimentado la industrialización, como la tribu de los yanomami que viven en el Amazonas, al norte de Brasil, la ingestión de sodio puede ser de sólo 10-20 mmol/día, mientras que la de potasio puede ascender hasta 200 mmol/día. Estos valores se explican por el consumo de una dieta que contiene grandes cantidades de frutas y verduras, sin alimentos procesados. Las poblaciones que consumen este tipo de dieta normalmente no sufren aumentos relacionados con la edad en la presión arterial ni enfermedades cardiovasculares.

Con la industrialización y el mayor consumo de alimentos procesados, que a menudo tienen un alto contenido en sodio y bajo en potasio, se han producido aumentos espectaculares en la ingestión de sodio y disminuciones en la de potasio. En la mayoría de los países industrializados, el promedio de consumo de potasio se sitúa en apenas 30-70 mmol/día, mientras que el de sodio es de 140-180 mmol/día.

Los estudios clínicos y experimentales han demostrado que la combinación de ingestión rica en sodio y baja en potasio aumenta el riesgo de hipertensión y de enfermedades cardiovasculares y renales asociadas. No obstante, una dieta rica en potasio parece proteger contra los efectos adversos de una dieta rica en sodio, al reducir la presión arterial y el riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad renal. Los efectos beneficiosos de un aumento en la ingestión de potasio son visibles especialmente cuando se combinan con una dieta baja en sodio.

Las guías dietéticas publicadas por la U.S. National Academy of Sciences, la American Heart Association y otras organizaciones recomiendan reducir la ingestión en la dieta de cloruro de sodio a unos 65 mmol/día (lo que corresponde a 1,5 g/día de sodio o 3,8 g/día de cloruro de sodio), e incrementar la ingestión de potasio a 120 mmol/día (4,7 g/día) para adultos sanos.

Control de la excreción renal de calcio y de la concentración extracelular del ion calcio

Los mecanismos para regular la concentración del ion calcio se comentan con detalle en el capítulo 79, junto a la endo-

crinología de las hormonas reguladoras del calcio: hormona paratiroidea (PTH) y calcitonina. Por tanto, la regulación del ion calcio se comenta sólo brevemente en este capítulo.

La concentración en el líquido extracelular del ion calcio está normalmente muy bien controlada alrededor de unos pocos puntos porcentuales de su valor normal, 2,4 mEq/l. Cuando la concentración del ion calcio se reduce (*hipocalcemia*), la excitabilidad de las células nerviosas y musculares aumenta mucho y puede en casos extremos dar lugar a una *tetania hipocalcémica*. Esta se caracteriza por contracciones espásticas del músculo esquelético. La *hipercalcemia* (aumento de la concentración de calcio) deprime la excitabilidad neuromuscular y puede provocar arritmias cardíacas.

Alrededor del 50% de todo el calcio plasmático (5 mEq/l) está en la forma ionizada, que es la forma que tiene actividad biológica en las membranas celulares. El resto está unido a las proteínas plasmáticas (alrededor del 40%) o formando complejos en la forma no ionizada con aniones como el fosfato y el citrato (alrededor de un 10%).

Los cambios en la concentración plasmática de iones hidrógeno pueden influir en el grado de unión del calcio a las proteínas plasmáticas. En la acidosis se une menos calcio a las proteínas plasmáticas. Por el contrario, en la alcalosis se une una mayor cantidad de calcio a las proteínas plasmáticas. *Luego los pacientes con alcalosis son más susceptibles a la tetania hipocalcémica.*

Como con otras sustancias del organismo, la ingestión de calcio debe equilibrarse con la pérdida neta de calcio a largo plazo. Pero, a diferencia de otros iones, como el sodio y el cloro, una gran parte de la excreción del calcio se realiza a través de las heces. La ingestión habitual de calcio en la dieta es de unos 1.000 mg/día, y en las heces se excretan unos 900 mg/día. En ciertas condiciones, la excreción fecal de calcio puede superar a su ingestión porque el calcio también puede secretarse en la luz intestinal. Luego el aparato digestivo y los mecanismos reguladores que influyen en la absorción y secreción intestinal de calcio desempeñan una función importante en la homeostasis del calcio, como se expuso en el capítulo 79.

Casi todo el calcio del cuerpo (99%) se almacena en el hueso, y sólo alrededor de un 1% en el líquido extracelular y un 0,1% en el líquido intracelular y los orgánulos celulares. Luego el hueso actúa como un gran reservorio de calcio y como fuente de calcio cuando la concentración en el líquido extracelular tiende a reducirse.

Uno de los reguladores más importantes de la captación y liberación de calcio es la PTH. Cuando la concentración de calcio en el líquido extracelular es menor de lo normal, la concentración baja de calcio estimula a las glándulas paratiroideas para que secreten más PTH. Esta hormona también actúa directamente sobre los huesos aumentando la reabsorción de sales óseas (liberación de sales del hueso) y para liberar grandes cantidades de calcio hacia el líquido extracelular, lo que normaliza las concentraciones de calcio. Cuando la concentración de iones calcio está elevada, la secreción de PTH se reduce, de forma que casi no se produce resorción ósea; en cambio, el exceso de calcio se deposita en los huesos. Luego la regulación día a día de la concentración de iones

calcio está mediada en gran parte por el efecto de la PTH sobre la resorción ósea.

Sin embargo, los huesos no tienen una reserva de calcio inagotable. Por eso a largo plazo la ingestión de calcio debe equilibrarse con su excreción en el aparato digestivo y los riñones. El regulador más importante de la reabsorción de calcio en estos dos lugares es la PTH. *Luego la PTH regula la concentración plasmática de calcio a través de tres efectos principales: 1) estimulando la resorción ósea; 2) estimulando la activación de la vitamina D, que después incrementa la reabsorción intestinal de calcio, y 3) aumentando directamente la reabsorción de calcio en el túbulo renal* (fig. 29-11). El control de la reabsorción digestiva de calcio y del intercambio de calcio en los huesos se comenta en otro lugar y el resto de esta sección se centra en los mecanismos que controlan la excreción renal de calcio.

Control de la excreción de calcio en los riñones

El calcio se filtra y se reabsorbe en los riñones, pero no se secreta. Por tanto, la excreción renal de calcio se calcula como

$$\text{Excreción renal de calcio} = \text{Calcio filtrado} - \text{Calcio reabsorbido}$$

Sólo alrededor del 50% del calcio plasmático está ionizado y el resto está unido a las proteínas plasmáticas o formando complejos con aniones como el fosfato. Luego sólo el 50% del calcio plasmático puede filtrarse en el glomérulo. Alrededor del 99% del calcio filtrado se reabsorbe en los túbulos, y sólo el 1% del calcio filtrado se excreta. Alrededor del 65% del calcio filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, el 25-30% se reabsorbe en el asa de Henle y el 4-9% se reabsorbe en los túbulos distal y colector. Este patrón de reabsorción es similar al del sodio.

Igual que sucede con otros iones, la excreción de calcio se ajusta para cubrir las necesidades del organismo. Con un aumento en la ingestión de calcio, también hay una mayor excreción de calcio, aunque gran parte del incremento de la ingestión de calcio se elimina en las heces. Con la pérdida de calcio, la excreción de calcio en los riñones disminuye a medida que da lugar a una mayor reabsorción tubular.

Reabsorción de calcio tubular proximal. La mayor parte de la reabsorción de calcio en el túbulo proximal tiene

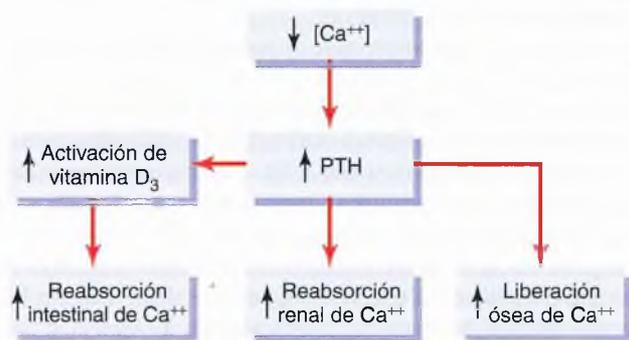


Figura 29-11 Respuestas compensadoras a la reducción de la concentración plasmática del calcio ionizado mediadas por la hormona paratiroides (PTH) y la vitamina D.

lugar a través de la ruta paracelular; el calcio es disuelto en agua y transportado con el líquido reabsorbido cuando circula entre las células. Sólo el 20%, aproximadamente, de la reabsorción de calcio tubular proximal se produce a través de la ruta transcelular en dos pasos: 1) el calcio se difunde desde la luz tubular a la célula por un gradiente electroquímico debido a la concentración muy superior de calcio en la luz tubular, en comparación con el citoplasma celular epitelial, y a que el interior celular tiene una carga negativa con respecto a la luz tubular; 2) el calcio sale de la célula a través de la membrana basolateral por una bomba de calcio-ATPasa y por el contratransportador de sodio-calcio (fig. 29-12).

Reabsorción de calcio en el túbulo distal y el asa de Henle. En el asa de Henle, la reabsorción de calcio está limitada a la rama ascendente gruesa. Aproximadamente el 50% de la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa se produce a través de la ruta paracelular mediante difusión pasiva debida a la ligera carga positiva de la luz tubular con respecto al líquido intersticial. El 50% restante de reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa tiene lugar a través de la ruta transcelular, un proceso que es estimulado por la PTH.

En el túbulo distal, la reabsorción de calcio se produce casi por completo mediante transporte activo a través de la membrana celular. El mecanismo de este transporte activo es similar al del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa y supone la difusión por la membrana luminal a través de los canales del calcio y la salida por la membrana basolateral por una bomba de calcio-ATPasa, así como un mecanismo de contratransporte de sodio-calcio. En este segmento, así como en las asas de Henle, la PTH estimula la reabsorción de calcio. La vitamina D (calcitriol) y la calcitonina también estimulan la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo distal, aunque estas hormonas no son tan importantes cuantitativamente como la PTH en la reducción de la excreción de calcio renal.

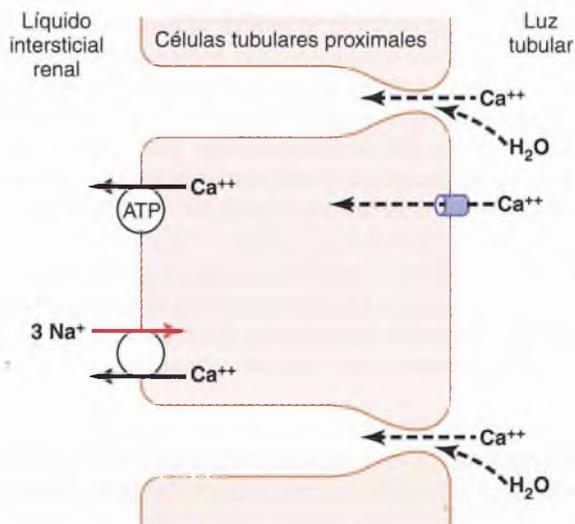


Figura 29-12 Mecanismos de reabsorción de calcio por las rutas paracelular y transcelular en las células tubulares proximales.

Factores que regulan la reabsorción de calcio tubular. Uno de los principales controladores de la reabsorción tubular renal de calcio es la PTH. Las concentraciones altas de PTH estimulan la reabsorción de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal, lo que reduce la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, la reducción de la PTH favorece la excreción de calcio al reducir la reabsorción en el asa de Henle y en el túbulo distal.

En el túbulo proximal, la reabsorción de calcio suele ir paralela a la reabsorción de sodio y de agua y es independiente de la PTH. Por tanto, en casos de expansión del volumen extracelular o aumento de la presión arterial (que reducen la reabsorción proximal de agua y de sodio) se produce una reducción en la reabsorción de calcio y, en consecuencia, un aumento de la excreción urinaria de calcio. Por el contrario, con la contracción del volumen extracelular o la reducción de la presión arterial, la excreción de calcio se reduce sobre todo por el aumento de la reabsorción tubular proximal.

Otro factor que influye en la reabsorción de calcio es la concentración plasmática de fosfato. Un aumento del fosfato plasmático estimula a la PTH, que aumenta la reabsorción de calcio en los túbulos renales reduciendo por tanto su excreción. Ocurre lo opuesto con la reducción de la concentración plasmática de fosfato.

La reabsorción de calcio también la estimula la acidosis metabólica y la inhibe la alcalosis metabólica. La mayor parte del efecto de la concentración del ion hidrógeno sobre la excreción de calcio se debe a cambios en la reabsorción de calcio en el túbulo distal.

En la tabla 29-2 se muestra un resumen de los factores que se sabe influyen en la excreción de calcio en los túbulos renales.

Regulación de la excreción renal de fosfato

La excreción de fosfato en los riñones está controlada sobre todo por un mecanismo de exceso de flujo que puede explicarse como sigue: los túbulos renales tienen un transporte máximo normal para reabsorber fosfato de unos 0,1 mM/min. Cuando hay menos de esa cantidad en el filtrado glomerular, casi *todo* el fosfato filtrado se reabsorbe. Cuando hay más que esto, el *exceso* se secreta. Luego el fosfato comienza normalmente a arrojarse en la orina cuando su concentración en el líquido extracelular aumenta por encima de un umbral de alrededor de 0,8 mM/l, lo que da lugar a una carga tubular de fosfato de unos 0,1 mM/l, suponiendo un FG de 125 ml/min. Debido a

que la mayoría de las personas ingiere grandes cantidades de fosfato en los productos lácteos y en la carne, la concentración de fosfato suele mantenerse por encima de 1 mM/l, un valor en el que hay una excreción continua de fosfato en la orina.

El túbulo proximal reabsorbe normalmente el 75-80% del fosfato filtrado. El túbulo distal reabsorbe aproximadamente el 10% de la carga filtrada, y sólo se reabsorben cantidades muy pequeñas en el asa de Henle, los túbulos colectores y los conductos colectores. Aproximadamente el 10% del fosfato filtrado es excretado en la orina.

En el túbulo proximal, la reabsorción de fosfato tiene lugar principalmente a través de la ruta transcelular. El fosfato entra en la célula desde la luz por un cotransportador de sodio-fosfato y sale de la célula a través de la membrana basolateral por un proceso que no se conoce bien, pero que puede implicar un mecanismo de contratransporte en el que se intercambia el fosfato por un anión.

Los cambios en la capacidad de reabsorción tubular de fosfato también pueden producirse en condiciones diferentes e influir en la excreción de fosfato. Por ejemplo, una dieta pobre en fosfato puede, al cabo del tiempo, aumentar el transporte máximo por reabsorción de fosfato, reduciendo así la tendencia del fosfato a eliminarse en la orina.

La PTH puede desempeñar una función significativa en la regulación de la concentración de fosfato mediante dos efectos: 1) la PTH favorece la resorción ósea, lo que vierte grandes cantidades de iones fosfato al líquido extracelular procedentes de las sales óseas, y 2) la PTH reduce el transporte máximo del fosfato en los túbulos renales, de manera que se pierde una mayor proporción de fosfato tubular en la orina. *De este modo, siempre que la PTH está elevada, la reabsorción tubular de fosfato se reduce y se excreta más fosfato.* Estas interrelaciones entre el fosfato, la PTH y el calcio se comentan con más detalle en el capítulo 79.

Control de la excreción renal de magnesio y de la concentración extracelular del ion magnesio

Más de la mitad del magnesio del organismo se almacena en los huesos. La mayor parte del resto reside dentro de las células, y menos de un 1% se localiza en el líquido extracelular. Aunque la concentración plasmática total de magnesio es de unos 1,8 mEq/l, más de la mitad está unida a las proteínas plasmáticas. Luego la concentración ionizada libre de magnesio es sólo de unos 0,8 mEq/l.

La ingestión diaria normal de magnesio es de unos 250-300 mg/día, pero sólo la mitad se absorbe en el aparato digestivo. Para mantener el equilibrio del magnesio, los riñones deben excretar este magnesio absorbido, alrededor de la mitad de la ingestión diaria de magnesio, o 125-150 mg/día. Los riñones excretan normalmente alrededor del 10-15% del magnesio en el filtrado glomerular.

La excreción renal de magnesio puede aumentar mucho durante el exceso de magnesio o reducirse hasta un valor casi nulo durante la pérdida de magnesio. Debido a que el magnesio participa en muchos procesos bioquímicos del organismo, incluida la activación de muchas enzimas, su concentración debe regularse estrechamente.

Tabla 29-2 Factores que alteran la excreción renal de calcio

↓ Excreción de calcio	↑ Excreción de calcio
↑ Hormona paratiroidea (PTH)	↓ PTH
↓ Volumen de líquido extracelular	↑ Volumen de líquido extracelular
↓ Presión arterial	↑ Presión arterial
↑ Fosfato plasmático	↓ Fosfato plasmático
Acidosis metabólica	Alcalosis metabólica
Vitamina D ₃	

© El libro de fisiología con autorización de los autores

La regulación de la excreción de magnesio se consigue sobre todo cambiando la reabsorción tubular. El túbulo proximal suele reabsorber sólo el 25% del magnesio filtrado. La principal zona de reabsorción es el asa de Henle, donde se reabsorbe alrededor del 65% de la carga filtrada de magnesio. Sólo una pequeña cantidad del magnesio filtrado (habitualmente menos del 5%) se reabsorbe en los túbulos distal y colector.

Los mecanismos que regulan la excreción de magnesio no se conocen bien, pero los siguientes trastornos aumentan la excreción de magnesio: 1) el aumento de la concentración de magnesio en el líquido extracelular; 2) la expansión del volumen extracelular; y 3) el aumento de la concentración de calcio en el líquido extracelular.

Integración de los mecanismos renales de control del líquido extracelular

El volumen del líquido extracelular está determinado sobre todo por el equilibrio entre la ingestión y la salida de agua y sal. En muchos casos, la ingestión de sal y agua está dictada por los hábitos de la persona en lugar de por mecanismos de control fisiológicos. Por tanto, la carga de la regulación del volumen extracelular suelen soportarla los riñones, que deben adaptar su excreción de sal y agua para igualarla a la ingestión de sal y de agua en condiciones estables.

Al comentar la regulación del volumen del líquido extracelular, también consideramos los factores que regulan la cantidad de cloruro de sodio en el líquido extracelular, porque los cambios en el contenido de cloruro de sodio en el líquido extracelular suelen provocar cambios paralelos en el volumen extracelular, siempre que los mecanismos de la hormona antidiurética (ADH)-sed estén operativos. Cuando los mecanismos de la ADH-sed funcionan normalmente, un cambio en la cantidad de cloruro de sodio en el líquido extracelular se acompaña de un cambio similar en la cantidad de agua extracelular, de manera que la osmolalidad y la concentración de sodio se mantienen relativamente constantes.

La ingestión y la excreción de sodio se igualan de forma precisa en condiciones estables

Una consideración importante en el control global de la excreción de sodio (o la excreción de la mayoría de los electrolitos) es que en condiciones estables la excreción renal está determinada por la ingestión. Para mantener la vida, una persona debe excretar a largo plazo casi precisamente la cantidad de sodio ingerida. Luego, incluso con trastornos que provocan cambios importantes en la función renal, el equilibrio entre la ingestión y la pérdida de sodio suele restaurarse en unos días.

Si los trastornos de la función renal no son demasiado graves, el equilibrio del sodio puede alcanzarse sobre todo mediante ajustes intrarrenales con mínimos cambios en el volumen de líquido extracelular u otros ajustes sistémicos. Pero cuando las perturbaciones renales son graves y las compensaciones renales se han agotado, deben invocarse ajustes sistémicos, como los cambios en la presión sanguínea, los cambios en las hormonas circulantes y las alteraciones de la actividad del sistema nervioso simpático.

Estos ajustes pueden ser costosos en términos de homeostasis global porque provocan otros cambios por todo el cuerpo que pueden ser perjudiciales a largo plazo. Por ejemplo, el deterioro en la función renal puede conducir a un aumento de la presión arterial lo que, a su vez, ayuda a mantener la excreción normal de sodio. A largo plazo, la alta presión arterial puede provocar lesiones en los vasos sanguíneos, el corazón y otros órganos. Pero estas compensaciones son necesarias porque un desequilibrio mantenido entre la ingestión y la excreción de líquido y electrolitos conduciría rápidamente a una acumulación o pérdida de electrolitos o líquido, lo que provocaría un colapso cardiovascular en unos días. Luego podemos ver los ajustes sistémicos que se producen en respuesta a anomalías de la función renal como una compensación necesaria que equilibra de nuevo la excreción de electrolitos y líquido con su ingestión.

La excreción de sodio se controla alterando la filtración glomerular o la reabsorción tubular de sodio

Las dos variables que influyen en la excreción de sodio y de agua son la intensidad de la filtración glomerular y de la reabsorción tubular:

Excreción = Filtración glomerular - Reabsorción tubular

El FG es normalmente de unos 180 l/día, la reabsorción tubular de 178,5 l/día y la excreción de orina de 1,5 l/día. De esta forma, los pequeños cambios del FG o de la reabsorción tubular podrían causar grandes cambios en la excreción renal. Por ejemplo, un incremento del 5% del FG (hasta 189 l/día) causaría un incremento de 9 l/día en el volumen de orina si no hubiera compensaciones tubulares; esto provocaría rápidamente cambios catastróficos en los volúmenes de líquido corporales. De una forma similar, los cambios pequeños en la reabsorción tubular, sin ajustes compensatorios del FG, darían lugar a cambios espectaculares en el volumen de orina y en la excreción de sodio. La reabsorción tubular y el FG suelen estar regulados de forma precisa, de manera que la excreción renal puede corresponderse exactamente con la ingestión de agua y electrolitos.

Incluso con trastornos que alteran el FG o la reabsorción tubular, los cambios en la excreción urinaria se minimizan a través de diversos mecanismos de amortiguación. Por ejemplo, si los riñones se vasodilatan mucho y el FG aumenta (como puede ocurrir con ciertos fármacos o con la fiebre alta), aumenta el reparto de sodio a los túbulos, lo que a su vez conduce al menos a dos compensaciones intrarrenales: 1) el aumento de la reabsorción tubular de gran parte del cloruro de sodio extra filtrado, lo que se llama *equilibrio glomerulotubular*, y 2) la *retroalimentación de la mácula densa*, en la que el aumento de la llegada de cloruro de sodio al túbulo distal provoca una constricción arteriolar aferente y la normalización del FG. Además, las anomalías en la reabsorción tubular proximal o en el asa de Henle se compensan parcialmente a través de estos mismos mecanismos de retroalimentación intrarrenales.

Como ninguno de estos dos mecanismos consigue normalizar perfectamente el transporte de cloruro de sodio, los cambios en el FG o en la reabsorción tubular pueden provocar cambios significativos en la excreción urinaria de sodio

y de agua. Cuando esto ocurre, entran en juego otros mecanismos de retroalimentación, como los cambios en la presión arterial y los cambios en diversas hormonas, y finalmente igualan la excreción de sodio a su ingestión. En las siguientes secciones revisaremos cómo operan estos mecanismos juntos para controlar el equilibrio del sodio y del agua y, al hacerlo así, actúan también en el control del volumen del líquido extracelular. Todos estos mecanismos de retroalimentación controlan la excreción renal de sodio y de agua alterando el FG o la reabsorción tubular.

Importancia de la natriuresis por presión y de la diuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio corporal del sodio y del líquido

Uno de los mecanismos más básicos y poderosos para mantener el equilibrio del sodio y el líquido, y para controlar el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular, es el efecto de la presión arterial sobre la excreción de sodio y de agua, que se denominan respectivamente mecanismos de *natriuresis por presión* y de *diuresis por presión*. Como se comentó en el capítulo 19, esta retroalimentación entre los riñones y el sistema circulatorio también desempeña una función dominante en la regulación de la presión arterial a largo plazo.

La diuresis por presión se refiere al efecto del aumento de la presión arterial que incrementa la excreción de volumen de orina, mientras que la natriuresis por presión se refiere al aumento de la excreción de sodio que se produce cuando se eleva la presión arterial. Debido a que la natriuresis y la diuresis por presión aparecen en paralelo, nos referiremos a estos mecanismos simplemente como «natriuresis por presión» en la siguiente exposición.

La figura 29-13 muestra el efecto de la presión arterial sobre la pérdida urinaria de sodio. Obsérvese que el incremento agudo de la presión arterial de 30-50 mmHg provoca un aumento de dos a tres veces en la eliminación urinaria de sodio. Este efecto es independiente de los cambios en la actividad del sistema nervioso simpático o de diversas hormonas, como la angiotensina II, la ADH o la aldosterona, porque la natriuresis por presión puede demostrarse en un riñón aislado de las influencias de estos factores. Con los incrementos crónicos de la presión arterial, la eficacia de la natriuresis por presión aumenta mucho porque el aumento de la presión arterial, tras un tiempo de retraso corto, suprime la liberación de renina y, por tanto, reduce la formación de angiotensina II y de aldosterona. Como se comentó antes, las menores concentraciones de angiotensina II y de aldosterona inhiben la reabsorción tubular de sodio, lo que amplifica los efectos directos del aumento de la presión arterial sobre la mayor excreción de agua y de sodio.

La natriuresis y la diuresis por presión son componentes clave de una retroalimentación renal-líquido corporal para regular los volúmenes de líquido corporal y la presión arterial

El efecto de aumentar la presión arterial para elevar la diuresis es parte de un poderoso sistema de retroalimentación que opera para mantener el equilibrio entre la ingestión y la pér-

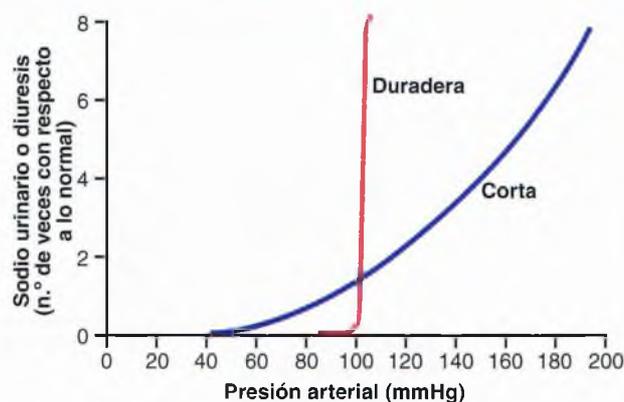


Figura 29-13 Efectos inmediatos y a largo plazo de la presión arterial sobre la pérdida renal de sodio (natriuresis por presión). Obsérvese que los aumentos mantenidos de la presión arterial dan lugar a mayores pérdidas de sodio que las medidas durante los aumentos cortos de la presión arterial.

dida de líquido, como se muestra en la figura 29-14. Este es el mismo mecanismo que se comentó en el capítulo 19 para el control de la presión arterial. El volumen de líquido extracelular, el volumen sanguíneo, el gasto cardíaco, la presión arterial y la diuresis están controlados al mismo tiempo como partes separadas de este mecanismo de retroalimentación básico.

Durante los cambios en la ingestión de sodio y de líquido, este mecanismo de retroalimentación ayuda a mantener el equilibrio de líquido y a minimizar los cambios en el volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular y la presión arterial como sigue:

1. Un aumento de la ingestión de líquido (suponiendo que el sodio acompañe a la ingestión de líquido) por encima del nivel de diuresis provoca una acumulación temporal de líquido en el organismo.
2. Mientras la ingestión de líquido supere la diuresis, el líquido se acumula en la sangre y en los espacios intersticiales, provocando un incremento paralelo del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular. Como se comenta más adelante, los incrementos reales de estas variables suelen ser pequeños debido a la eficacia de esta retroalimentación.
3. Un aumento del volumen sanguíneo aumenta la presión de llenado circulatoria media.
4. Un incremento en la presión media de llenado circulatoria eleva el gradiente de presión para el retorno venoso.
5. Un aumento del gradiente de presión para el retorno venoso eleva el gasto cardíaco.
6. Un aumento del gasto cardíaco eleva la presión arterial.
7. Un aumento de la presión arterial incrementa la diuresis por medio de la diuresis por presión. El carácter escarpado de la natriuresis por presión normal indica que sólo es necesario un ligero aumento de la presión arterial para aumentar la excreción de orina varias veces.
8. El aumento de la excreción de líquido equilibra el aumento de la ingestión y se evita una mayor acumulación de líquido.

De este modo, el mecanismo de retroalimentación renal-líquido corporal opera para impedir una acumulación continua

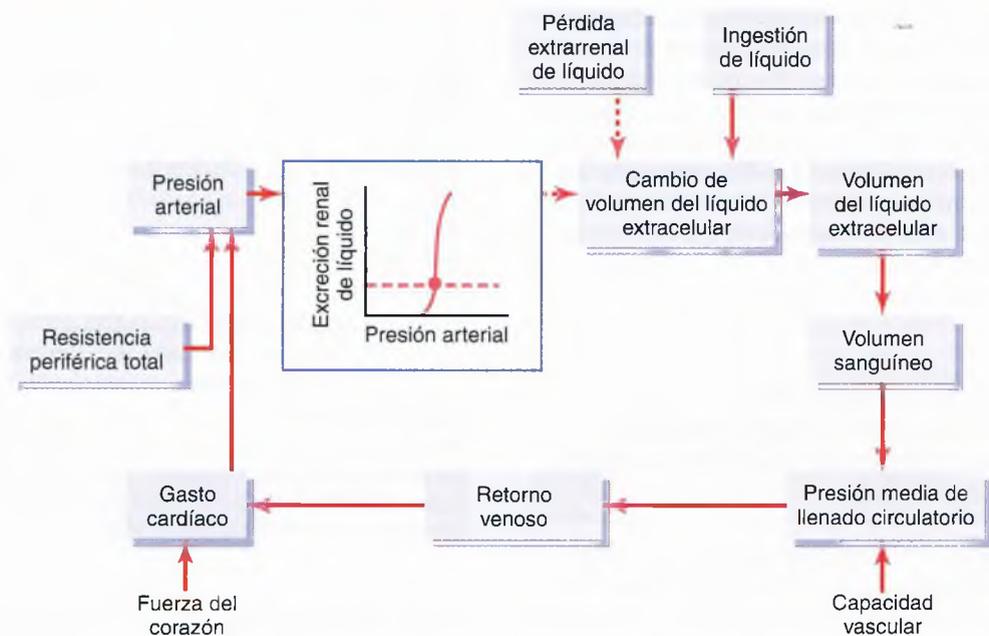


Figura 29-14 Mecanismo básico de retroalimentación renal-líquido corporal para el control del volumen sanguíneo, el volumen del líquido extracelular y la presión arterial. Las líneas continuas indican efectos positivos y las líneas discontinuas, efectos negativos.

de sal y agua en el organismo durante las mayores ingestiones de sal y agua. Mientras la función renal sea normal y el mecanismo de diuresis por presión opere con eficacia, se acomodarán grandes cambios en la ingestión de sal y agua con sólo cambios ligeros en el volumen sanguíneo, el volumen de líquido extracelular, el gasto cardíaco y la presión arterial.

La secuencia opuesta de acontecimientos tiene lugar cuando la ingestión de líquido se reduce por debajo de lo normal. En este caso hay una tendencia hacia la reducción del volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular, así como una reducción de la presión arterial. Incluso un pequeño descenso en la presión arterial produce un gran descenso en la diuresis, lo que permite mantener el equilibrio de líquido con mínimos cambios en la presión arterial, el volumen sanguíneo o el volumen de líquido extracelular. La eficacia de este mecanismo para impedir grandes cambios en el volumen de sangre se ve en la figura 29-15, que muestra que los cambios en el volumen sanguíneo son casi imperceptibles a pesar de grandes variaciones en la ingestión diaria de agua y electrólitos, excepto cuando la ingestión es tan baja que no es suficiente para compensar las pérdidas de líquido debidas a la evaporación u otras pérdidas inevitables.

Como se expone más adelante, existen sistemas nerviosos y hormonales, además de los mecanismos intrarrenales, que pueden elevar la excreción de sodio para compensar la mayor ingestión de sodio incluso sin aumentos mensurables en la presión arterial en muchas personas. Otros sujetos que son más «sensibles a la sal» presentan incrementos significativos en la presión arterial con aumentos incluso moderados en la ingestión de sodio. Cuando la ingestión rica en sodio es prolongada, y dura varios años, puede producirse una alta presión arterial incluso en personas que en un principio no muestran sensibilidad a la sal. Al aumentar la presión arterial, la natriuresis por presión proporciona un medio crítico de mantener el equilibrio entre la ingestión de sodio y la excreción de sodio en la orina.

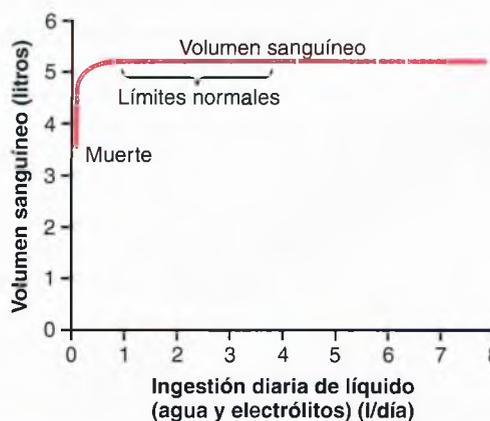


Figura 29-15 Efecto aproximado de los cambios de la ingestión diaria de líquido sobre el volumen sanguíneo. Obsérvese que el volumen sanguíneo permanece relativamente constante entre los límites normales de ingestión diaria de líquido.

Precisión de la regulación del volumen sanguíneo y del volumen de líquido extracelular

Estudiando la figura 29-14 podemos ver por qué el volumen sanguíneo permanece prácticamente constante a pesar de cambios extremos en la ingestión diaria de líquido. La razón de esto es la siguiente: 1) un ligero cambio en el volumen sanguíneo produce un cambio acentuado en el gasto cardíaco; 2) un ligero cambio en el gasto cardíaco causa un gran cambio en la presión arterial, y 3) un ligero cambio en la presión sanguínea causa un gran cambio en la diuresis. Estos factores trabajan juntos para proporcionar un control por retroalimentación eficaz del volumen sanguíneo.

Los mismos mecanismos de control operan siempre que se produzca una pérdida de sangre por una hemorragia. En este caso, un descenso en la presión arterial junto con factores nerviosos y hormonales expuestos más adelante provocan la retención de líquido por los riñones. Se producen otros procesos

paralelos para reconstituir los eritrocitos y las proteínas plasmáticas sanguíneas. Si permanecen las anomalías en el volumen del eritrocito, como cuando hay una deficiencia de eritropoyetina o de otros factores necesarios para estimular la producción de eritrocitos, el volumen plasmático compondrá simplemente la diferencia, y el volumen sanguíneo global se normalizará prácticamente a pesar de la masa de eritrocitos reducida.

Distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y el sistema vascular

En la figura 29-14 podemos ver que el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular suelen controlarse de manera paralela. El líquido ingerido pasa inicialmente a la sangre, pero rápidamente se distribuye entre los espacios intersticiales y el plasma. Luego el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular suelen controlarse simultáneamente.

Pero hay circunstancias en las que la distribución del líquido extracelular entre los espacios intersticiales y la sangre puede variar mucho. Como se comentó en el capítulo 25, *los principales factores que pueden dar lugar a la acumulación de líquido en los espacios intersticiales son: 1) el aumento de la presión hidrostática capilar; 2) la reducción de la presión coloidosmótica plasmática; 3) el aumento de la permeabilidad de los capilares, y 4) la obstrucción de los vasos linfáticos.* En todas estas situaciones, una proporción inusualmente elevada del líquido extracelular se distribuye hacia los espacios intersticiales.

La figura 29-16 muestra la distribución normal del líquido entre los espacios intersticiales y el sistema vascular y la distribución que se produce en los estados con edema. Cuando se acumulan pequeñas cantidades de líquido en la sangre como resultado de una ingestión excesiva o de una reducción de las pérdidas renales de líquido, alrededor de un 20-30% de este líquido permanece en la sangre y aumenta el volumen sanguíneo. El resto se distribuye a los espacios intersticiales. Cuando el volumen del líquido extracelular aumenta más de un 30-50% por encima de lo normal, casi todo el líquido adicional va a los espacios intersticiales y permanece poco en la sangre. Esto se debe a que una vez que la presión del líquido intersticial aumenta desde su valor negativo a uno positivo, los espacios intersticiales tisulares se hacen distensibles y se vierten grandes cantidades de líquido al interior de los tejidos sin elevar la presión mucho más. En otras palabras, el factor de seguridad frente al edema, debido al aumento de la presión del líquido intersticial que contrarresta la acumulación de líquido en los tejidos, se pierde una vez que los tejidos se hacen muy distensibles.

De este modo, en condiciones normales, los espacios intersticiales actúan como un reservorio de «rebosamiento» para el exceso de líquido, aumentando a veces el volumen 10 a 30 l. Esto provoca edema, como se expuso en el capítulo 25, pero también actúa como una importante válvula de seguridad por rebosamiento para la circulación, protegiendo al sistema cardiovascular frente a una sobrecarga peligrosa que podría conducir a un edema pulmonar y una insuficiencia cardíaca.

Para resumir, el volumen de líquido extracelular y el volumen sanguíneo están controlados de manera simultánea,

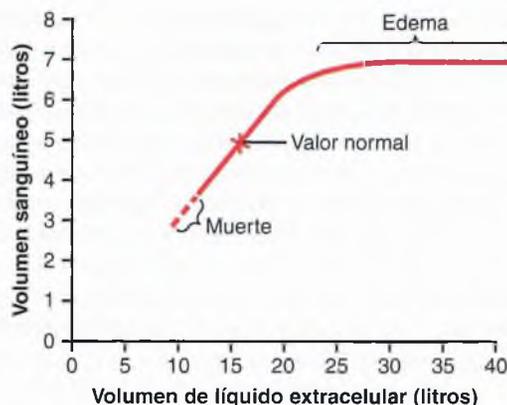


Figura 29-16 Relación aproximada entre el volumen del líquido extracelular y el volumen sanguíneo, que muestra una relación casi lineal entre los límites normales; pero también la imposibilidad del volumen sanguíneo de continuar subiendo cuando el volumen del líquido extracelular se hace excesivo. Cuando esto ocurre, el volumen adicional del líquido extracelular reside en los espacios intersticiales, y aparece el edema.

pero las cantidades cuantitativas de distribución del líquido entre el intersticio y la sangre dependen de las propiedades físicas de la circulación y de los espacios intersticiales, así como de la dinámica del intercambio de líquido a través de las membranas capilares.

Los factores nerviosos y hormonales aumentan la eficacia del control por retroalimentación renal-líquido corporal

En el capítulo 27 expusimos los factores nerviosos y hormonales que influyen en el FG y la reabsorción tubular y, por tanto, en la excreción renal de sal y agua. Estos mecanismos nerviosos y hormonales actúan habitualmente en concierto con los mecanismos de natriuresis por presión y diuresis por presión, lo que hace que minimicen mejor los cambios del volumen sanguíneo, el volumen del líquido extracelular y la presión arterial que tienen lugar en respuesta a los desafíos diarios. Sin embargo, las anomalías en la función renal o los diversos factores nerviosos y hormonales que influyen en los riñones pueden dar lugar a cambios acentuados de la presión arterial y los volúmenes de líquidos corporales, como se comenta más adelante.

El sistema nervioso simpático controla la excreción renal: reflejos del barorreceptor arterial y del receptor del estiramiento de presión baja

Como los riñones reciben una inervación simpática extensa, los cambios en la actividad simpática pueden alterar la excreción renal de sodio y agua, así como la regulación del volumen del líquido extracelular en ciertas condiciones. Por ejemplo, cuando el volumen sanguíneo se reduce por una hemorragia, las presiones en los vasos sanguíneos pulmonares y en otras regiones torácicas de presión baja se reducen, lo que provoca una activación refleja del sistema nervioso simpático. Esto aumenta a su vez la actividad simpática renal, que reduce la excreción de sodio y de agua a través de varios efectos: 1) constricción de las arteriolas renales con la reducción resultante del FG de la activación simpática si es intensa; 2) aumento de la

reabsorción tubular de sal y agua, y 3) estímulo de la liberación de renina y de la formación de angiotensina II y de la aldosterona, que aumentan más la reabsorción tubular. Y si la reducción del volumen sanguíneo es lo suficientemente grande como para reducir la presión arterial sistémica, se produce una mayor activación del sistema nervioso simpático por el menor estiramiento de los barorreceptores arteriales localizados en el seno carotídeo y en el cayado aórtico. Todos estos reflejos juntos desempeñan una función importante en la restitución rápida del volumen sanguíneo que ocurre en trastornos agudos como la hemorragia. Además, la inhibición refleja de la actividad simpática renal puede contribuir a la rápida eliminación del exceso de líquido en la circulación que se produce tras ingerir una comida que contiene grandes cantidades de sal y agua.

Función de la angiotensina II en el control de la excreción renal

Uno de los controladores más poderosos en el organismo de la excreción de sodio es la angiotensina II. Los cambios en la ingestión de sodio y líquido se acompañan de cambios recíprocos en la formación de angiotensina II y esto contribuye a su vez mucho al mantenimiento del equilibrio corporal del sodio y del líquido. Es decir, cuando la ingestión de sodio se eleva por encima de lo normal, se reduce la secreción de renina, lo que da lugar a una menor formación de angiotensina II. Debido a que la angiotensina II tiene varios efectos importantes en el aumento de la reabsorción tubular de sodio, como se explica en el capítulo 27, una concentración reducida de angiotensina II reduce la reabsorción tubular de sodio y de agua, lo que aumenta la excreción urinaria de sodio y de agua. El resultado neto es minimizar el aumento del volumen del líquido extracelular y la presión arterial que de otra forma se producirían cuando la ingestión de sodio aumenta.

Por el contrario, cuando la ingestión de sodio es menor de lo normal, las concentraciones aumentadas de angiotensina II retienen sodio y agua y se oponen a las reducciones de la presión arterial que de otra forma tendrían lugar. Luego los cambios en la actividad del sistema de la renina-angiotensina actúan como un potente amplificador del mecanismo de natriuresis por presión para mantener estables las presiones sanguíneas y los volúmenes de los líquidos corporales.

Importancia de los cambios en la angiotensina II en la alteración de la natriuresis por presión. La importancia de la angiotensina II en el aumento de la eficacia de la natriuresis por presión se muestra en la figura 29-17. Obsérvese que cuando el control de la natriuresis por la angiotensina es completamente funcional, la curva de natriuresis por presión es escarpada (curva normal), lo que indica que sólo son necesarios cambios leves en la presión arterial para aumentar la excreción de sodio cuando la ingestión de sodio aumenta.

Por el contrario, cuando las concentraciones de angiotensina no pueden reducirse en respuesta al aumento de la ingestión de sodio (curva de angiotensina II alta), como ocurre en algunos pacientes hipertensos que tienen una menor capacidad para reducir la secreción de renina, la curva de la natriuresis por presión no es tan escarpada. Luego, cuando aumenta la ingestión de sodio, son necesarios aumentos de la presión arterial mucho mayores para aumentar la excreción de sodio y mantener el equilibrio del sodio. Por ejemplo, en la mayoría de las personas, un aumento de 10 veces en la

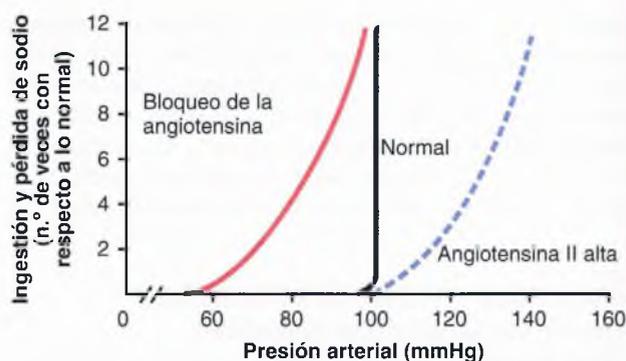


Figura 29-17 Efecto de la formación excesiva de angiotensina II y de bloquear la formación de angiotensina II sobre la curva renal-natriuresis por presión. Obsérvese que la formación elevada de angiotensina II reduce la pendiente de la natriuresis por presión, lo que hace la presión arterial muy sensible a los cambios en la ingestión de sodio. El bloqueo de la formación de la angiotensina II desplaza la natriuresis por presión a presiones arteriales menores.

ingestión de sodio aumenta sólo unos pocos milímetros de mercurio la presión arterial, mientras que en sujetos que no pueden suprimir adecuadamente la formación de angiotensina II en respuesta al exceso de sodio, el mismo aumento en la ingestión de sodio eleva la presión arterial hasta 50 mmHg. Luego la incapacidad para suprimir la formación de angiotensina II cuando hay un exceso de sodio reduce la pendiente de la natriuresis por presión y hace a la presión arterial muy sensible a la sal, como se expuso en el capítulo 19.

El uso de fármacos para bloquear los efectos de la angiotensina II se ha mostrado útil en la clínica para mejorar la capacidad renal de excretar sal y agua. Cuando se bloquea la formación de angiotensina II con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (v. fig. 29-17) o un antagonista del receptor de la angiotensina II, la curva de natriuresis por presión renal se desplaza a presiones inferiores; esto indica una mayor capacidad de los riñones de excretar sodio porque ahora pueden mantenerse valores normales de excreción de sodio a presiones arteriales reducidas. Este desplazamiento de la natriuresis por presión constituye la base de los efectos hipotensores mantenidos en los pacientes hipertensos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas del receptor de la angiotensina II.

El exceso de angiotensina II no suele provocar aumentos grandes del volumen del líquido extracelular porque el aumento de la presión arterial contrarresta la retención de sodio mediada por la angiotensina. Aunque la angiotensina II es una de las hormonas conservadoras de agua y sal más poderosas del organismo, ni la reducción ni el aumento de la angiotensina II circulante tienen un gran efecto sobre el volumen del líquido extracelular o el volumen sanguíneo siempre y cuando no se produzca insuficiencia cardíaca o renal. La razón de esto es que con grandes aumentos de las concentraciones de angiotensina II, como ocurre con un tumor renal secretor de renina, las concentraciones altas de angiotensina II causan inicialmente una retención de sodio y de agua en los riñones y un pequeño incremento del volumen del líquido extracelular. Esto también inicia un aumento de la presión arterial que incrementa rápidamente la pérdida renal de sodio y de agua, lo que supera los efectos ahorradores de sodio y agua de la

angiotensina II y restablece el equilibrio entre la ingestión y pérdida de sodio a una presión arterial más alta. Por el contrario, tras un bloqueo de la formación de angiotensina II, como ocurre cuando se administra un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, hay una pérdida inicial de sodio y de agua, pero la reducción de la presión arterial compensa este efecto y la excreción de sodio se normaliza de nuevo.

Si el corazón está debilitado o existe una cardiopatía subyacente, la capacidad de bombeo puede no ser lo bastante intensa para elevar la presión arterial de modo suficiente para superar los efectos de retención de sodio de altos niveles de angiotensina II; en estos casos, la angiotensina II puede generar grandes cantidades de sodio y retención de agua que podría avanzar a *insuficiencia cardíaca congestiva*. En algunos casos, el bloqueo de la formación de angiotensina II puede aliviar parte de la retención de sodio y agua y atenuar la gran expansión de volumen de líquido extracelular asociado con la insuficiencia cardíaca.

Función de la aldosterona en el control de la excreción renal

La aldosterona aumenta la reabsorción de sodio, en especial en los túbulos colectores corticales. La mayor reabsorción de sodio también se acompaña de una mayor reabsorción de agua y de una secreción de potasio. Luego el efecto neto de la aldosterona es hacer que los riñones retengan sodio y agua, y también aumentar la excreción de potasio en la orina.

La función de la aldosterona en la regulación del equilibrio del sodio está muy relacionada con la descrita para la angiotensina II. Es decir, con una menor ingestión de sodio, las mayores concentraciones de angiotensina II que aparecen estimulan la secreción de aldosterona, que a su vez contribuye a la reducción de la excreción urinaria de sodio y, por tanto, al mantenimiento del equilibrio del sodio. Por el contrario, con una ingestión alta de sodio, la supresión de la formación de aldosterona reduce la reabsorción tubular, permitiendo a los riñones excretar mayores cantidades de sodio. De este modo, los cambios en la formación de la aldosterona también colaboran con el mecanismo de la natriuresis por presión en el mantenimiento del equilibrio del sodio durante las variaciones en la ingestión de sal.

Durante la secreción elevada y mantenida de aldosterona, los riñones se «escapan» de la retención de sodio a medida que la presión arterial aumenta.

Aunque la aldosterona tiene efectos poderosos sobre la reabsorción de sodio, cuando hay una infusión excesiva de aldosterona o una formación excesiva de ella, como ocurre en los pacientes con tumores en las glándulas suprarrenales (síndrome de Conn), la mayor reabsorción de sodio y la menor excreción de sodio en los riñones son transitorias. Tras 1 a 3 días de retención de sodio y agua, el volumen del líquido extracelular aumenta alrededor de un 10-15% y se produce un incremento simultáneo de la presión arterial. Cuando la presión arterial aumenta lo suficiente, los riñones se «escapan» de la retención de sodio y agua y por tanto excretan cantidades de sodio iguales a la ingestión diaria, a pesar de la presencia continua de concentraciones altas de aldosterona. La principal razón del escape es la natriuresis por presión, que aparecen cuando la presión arterial se eleva.

En los pacientes con insuficiencia suprarrenal que no secretan suficiente aldosterona (enfermedad de Addison), hay una mayor excreción de sodio y agua, una reducción del volumen del líquido extracelular y una tendencia a la hipotensión arterial. Si hay una falta completa de aldosterona, la pérdida de volumen puede ser grave a no ser que la persona pueda consumir grandes cantidades de sal y beber grandes cantidades de agua para equilibrar la mayor pérdida de sal y de agua en la orina.

Función de la ADH en el control de la excreción renal de agua

Como se comentó en el capítulo 28, la ADH desempeña una función importante al permitir a los riñones que formen pequeños volúmenes de sal. Este efecto es especialmente importante durante la privación de agua, que aumenta con fuerza las concentraciones plasmáticas de ADH que a su vez incrementan la reabsorción renal de agua y ayudan a minimizar la reducción del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial que de otro modo tendrían lugar. La privación de agua durante 24-48 h causa normalmente sólo un pequeño descenso del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial. Pero si se bloquean los efectos de la ADH con un fármaco que antagonice la acción favorecedora de reabsorción de agua en los túbulos distal y colector de la ADH, el mismo período de privación de agua dará lugar a una reducción importante del volumen del líquido extracelular y de la presión arterial. Por el contrario, cuando hay un exceso de volumen extracelular, la *reducción* de las concentraciones de ADH disminuye la reabsorción renal de agua, lo que ayuda a eliminar el exceso de volumen del organismo.

El exceso de secreción de ADH suele dar lugar sólo a pequeños incrementos del volumen del líquido extracelular y a grandes reducciones de la concentración de sodio. Aunque la ADH es importante para regular el volumen del líquido extracelular, las concentraciones excesivas de ADH raramente provocan grandes incrementos de la presión arterial o del volumen del líquido extracelular. La infusión de grandes cantidades de ADH en los animales causa inicialmente una retención renal de agua y un aumento de un 10-15% del volumen del líquido extracelular. A medida que la presión arterial aumenta en respuesta a este aumento del volumen, gran parte del exceso de volumen se excreta por el mecanismo de diuresis por presión. Además, el aumento en la presión arterial provoca natriuresis por presión y pérdida de sodio del líquido extracelular. Tras varios días de infusión de ADH, el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular no se elevan más de un 5-10%, y la presión arterial también se eleva menos de 10 mmHg. Lo mismo es cierto en los pacientes con un *síndrome de secreción inadecuada de ADH*, en los que las concentraciones de ADH pueden estar elevadas varias veces.

De este modo, las concentraciones altas de ADH no incrementan de forma importante el volumen de líquido corporal ni de la presión arterial, aunque *las concentraciones altas de ADH reducen de forma intensa la concentración extracelular del ion sodio*. La razón de esto es que la mayor reabsorción renal de agua diluye el sodio extracelular y, al mismo tiempo, el pequeño incremento de la presión arterial que tiene lugar provoca un paso del sodio del líquido extracelular a la orina a través de la natriuresis por presión.

En los pacientes que han perdido la capacidad de secretar ADH por una destrucción de los núcleos supraópticos, el volumen de orina puede ser de 5 a 10 veces con respecto a lo normal. Esto se compensa casi siempre por la ingestión de suficiente agua para mantener el equilibrio hídrico. Si se impide un acceso libre al agua, la incapacidad para secretar ADH puede dar lugar a una reducción acentuada del volumen sanguíneo y de la presión arterial.

Función del péptido natriurético auricular en el control de la excreción renal

Hasta ahora hemos comentado sobre todo la función de las hormonas ahorradoras de sodio y agua en el control del volumen del líquido extracelular. Pero varias hormonas natriuréticas diferentes pueden contribuir también a la regulación del volumen. Una de las hormonas natriuréticas más importantes es un péptido denominado *péptido natriurético auricular (PNA)*, liberado por las fibras musculares auriculares cardíacas. El estímulo para la liberación de este péptido parece ser el estiramiento de las aurículas, lo que puede provocar un exceso de volumen. Una vez liberado por las aurículas cardíacas, el PNA entra en la circulación y actúa sobre los riñones, donde causa pequeños incrementos del FG y reducciones en la reabsorción de sodio en los conductos colectores. Estas acciones combinadas del PNA aumentan la excreción de sal y de agua, lo que ayuda a compensar el excesivo volumen sanguíneo.

Los cambios en las concentraciones de PNA ayudan probablemente a minimizar los cambios del volumen sanguíneo durante diversos trastornos como el aumento de la ingestión de sal y de agua. Pero la producción excesiva de PNA o incluso su falta completa no provoca cambios importantes en el volumen sanguíneo porque los efectos pueden superarse fácilmente con pequeños cambios de la presión arterial actuando a través de la natriuresis por presión. Por ejemplo, las infusiones de grandes cantidades de PNA incrementan inicialmente la eliminación por la orina de sal y de agua y causan ligeras reducciones del volumen sanguíneo. En menos de 24 h, este efecto es superado por una ligera reducción de la presión arterial que normaliza la diuresis, a pesar de un exceso continuo de PNA.

Respuestas integradas a los cambios en la ingestión de sodio

La integración de los diferentes sistemas de control que regulan la excreción de sodio y agua en condiciones normales puede resumirse explorando las respuestas homeostáticas a los aumentos progresivos en la ingestión de sodio en la dieta. Como se comentó antes, los riñones tienen una capacidad asombrosa para hacer coincidir su excreción de sal y agua con ingestiones que pueden ir desde una décima parte de lo normal hasta 10 veces más de lo normal.

La ingestión elevada de sodio suprime los sistemas antinatriuréticos y activa los sistemas natriuréticos. A medida que aumenta la ingestión de sodio, la pérdida de sodio va ligeramente por detrás de su ingestión. El tiempo de retraso da lugar a un pequeño aumento del equilibrio acumulado de sodio, lo que provoca un ligero incremento del volumen del líquido extracelular. Es sobre todo este pequeño

aumento del volumen del líquido extracelular el que desencadena varios mecanismos para aumentar la excreción de sodio. Estos mecanismos son los siguientes:

1. *Activación de los reflejos de los receptores de presión baja* que se originan en los receptores de estiramiento de la aurícula derecha y de los vasos sanguíneos pulmonares. Las señales de los receptores de estiramiento van al tronco del encéfalo y allí inhiben la actividad nerviosa simpática de los riñones para reducir la reabsorción tubular de sodio. Este mecanismo es el más importante en las primeras horas (o quizás el primer día) tras un gran incremento en la ingestión de sal y de agua.
2. *La supresión de la formación de angiotensina II*, causada por el aumento de la presión arterial y la expansión del volumen del líquido extracelular, reduce la reabsorción tubular de sodio al eliminar el efecto normal de la angiotensina II de incrementar la reabsorción de sodio. Además, la reducción de la angiotensina II disminuye la secreción de aldosterona, lo que reduce aún más la reabsorción tubular de sodio.
3. *El estímulo de los sistemas natriuréticos*, en especial del PNA, contribuye más a la mayor excreción de sodio. De este modo, la activación combinada de los sistemas natriuréticos y la supresión de los sistemas ahorradores de sodio y de agua conduce a un aumento de la excreción de sodio cuando aumenta la ingestión de sodio. Se producen los cambios opuestos cuando la ingestión de sodio se reduce por debajo de lo normal.
4. *Los pequeños incrementos en la presión arterial*, causados por expansión de volumen, tienen lugar con aumentos importantes en la ingestión de sodio; así se eleva la excreción de sodio a través de natriuresis por presión. Como se ha expuesto anteriormente, si los mecanismos nerviosos, hormonales e intrarrenales están funcionando con eficacia, pueden no producirse aumentos mensurables en la presión sanguínea incluso con incrementos elevados en la ingestión de sodio durante varios días. Sin embargo, cuando la ingestión de sodio se sostiene durante un plazo de meses o años, los riñones pueden resultar dañados y perder eficacia en la excreción de sodio, con lo que necesitan un aumento de la presión arterial para mantener el equilibrio de sodio a través del mecanismo de natriuresis por presión.

Trastornos que dan lugar a aumentos grandes del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular

A pesar de los poderosos mecanismos reguladores que mantienen el volumen sanguíneo y el volumen del líquido extracelular razonablemente constantes, hay condiciones anormales que pueden aumentar mucho ambas variables. Casi todas estas condiciones se deben a anomalías circulatorias.

Aumento del volumen sanguíneo y del volumen del líquido extracelular debido a cardiopatías

En la insuficiencia cardíaca congestiva, el volumen sanguíneo puede aumentar un 15-20%, y el volumen del líquido extracelular

ular aumenta a veces un 200% o más. La razón de esto puede comprenderse volviendo a estudiar la figura 29-14. Al principio, la insuficiencia cardíaca reduce el gasto cardíaco y, en consecuencia, reduce la presión arterial. Esto activa a su vez múltiples sistemas ahorradores de sodio, en especial los sistemas renina-angiotensina, aldosterona y nervioso simpático. Además, la baja presión arterial hace por sí misma que los riñones retengan sal y agua. Luego los riñones retienen volumen en un intento de normalizar la presión arterial y el gasto cardíaco.

Si la insuficiencia cardíaca no es demasiado grave, el aumento del volumen sanguíneo puede normalizar prácticamente el gasto cardíaco y la presión arterial, y la excreción de sodio finalmente se normalizará, aunque quedará un aumento de volumen del líquido extracelular y de volumen sanguíneo para que el corazón debilitado bombee adecuadamente. Pero si el corazón está muy debilitado, la presión arterial tal vez no sea capaz de aumentar lo suficiente para normalizar la diuresis. Cuando esto ocurre, los riñones continúan reteniendo volumen hasta que la persona presenta una congestión circulatoria y finalmente fallece de edema pulmonar.

En la insuficiencia miocárdica, las cardiopatías valvulares y las cardiopatías congénitas, el aumento del volumen sanguíneo actúa como una compensación circulatoria importante, lo que ayuda a normalizar el gasto cardíaco y la presión arterial. Esto permite incluso al corazón debilitado mantener un nivel de gasto cardíaco suficiente para mantener la vida.

Aumento del volumen sanguíneo causado por el incremento de la capacidad de la circulación

Cualquier trastorno que aumente la capacidad vascular también aumentará el volumen sanguíneo para llenar esta capacidad extra. Un aumento de la capacidad vascular reduce inicialmente la presión media de llenado circulatorio (v. fig. 29-14), lo que reduce el gasto cardíaco y la presión arterial. La reducción de la presión provoca la retención renal de sal y agua hasta que el volumen sanguíneo aumenta lo suficiente como para llenar la capacidad extra.

En el embarazo la mayor capacidad vascular del útero, la placenta y otros órganos aumentados de tamaño en la mujer aumenta el volumen sanguíneo en un 15-25%. De forma similar, en pacientes con grandes venas varicosas en las piernas, que en casos raros pueden soportar hasta 1 l extra de sangre, el volumen sanguíneo aumenta para llenar la capacidad extra. En estos casos, los riñones retienen sal y agua hasta que todo el lecho vascular se llena lo suficiente como para elevar la presión arterial hasta el valor necesario para equilibrar la eliminación renal de agua con su ingestión.

Trastornos que provocan un gran aumento del volumen de líquido extracelular pero con un volumen sanguíneo normal

En varios trastornos, el volumen del líquido extracelular aumenta mucho, pero el volumen sanguíneo continúa normal o incluso se reduce algo. Estos trastornos suelen iniciarse por una pérdida de líquido y proteínas al intersticio, lo que tiende a reducir el volumen de sangre. La respuesta de los riñones a estos trastornos es similar a la que se produce después de

una hemorragia. Es decir, los riñones retienen sal y agua para intentar normalizar el volumen sanguíneo. Pero gran parte del líquido extra sale al intersticio provocando un mayor edema.

Síndrome nefrótico: pérdida de proteínas plasmáticas en la orina y retención renal de sodio

Los mecanismos generales que provocan el edema extracelular se revisaron en el capítulo 25. Una de las causas clínicas más importantes de edema es el también conocido como *síndrome nefrótico*. En el síndrome nefrótico, los capilares glomerulares pierden grandes cantidades de proteínas al filtrado y la orina por una mayor capilaridad y permeabilidad glomerular. Pueden perderse entre 30 y 50g de proteínas plasmáticas en la orina al día, haciendo a veces que la concentración plasmática de proteínas se reduzca a menos de un tercio de lo normal. A consecuencia de la menor concentración plasmática de proteínas, la presión coloidosmótica del plasma baja a cifras bajas. Esto hace que los capilares de todo el cuerpo filtren grandes cantidades de líquido en diversos tejidos, lo que a su vez provoca edema y reduce el volumen de plasma.

La retención renal de sodio en un síndrome nefrótico se produce a través de múltiples mecanismos activados por la salida de proteínas y líquido del plasma hacia el líquido intersticial, incluido el estímulo de varios sistemas ahorradores de sodio como el sistema renina-angiotensina, el de la aldosterona y posiblemente el sistema nervioso simpático. Los riñones continúan reteniendo sodio y agua hasta que el volumen de plasma casi se normaliza. Pero debido a la gran retención de sodio y agua, la concentración plasmática de proteínas se diluye aún más y hace que más líquido salga a los tejidos del organismo. El resultado neto es una retención renal masiva de líquido hasta que aparece un edema extracelular tremendo a no ser que se instituya un tratamiento que restaure las proteínas plasmáticas.

Cirrosis hepática: menor síntesis hepática de proteínas plasmáticas y retención renal de sodio

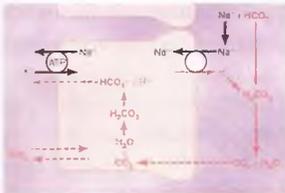
Una secuencia similar de acontecimientos a la del síndrome nefrótico tiene lugar en la cirrosis hepática, excepto en que en esta última la reducción de la concentración plasmática de proteínas se debe a la destrucción de los hepatocitos, lo que reduce la capacidad del hígado de sintetizar suficientes proteínas plasmáticas. La cirrosis también se acompaña de grandes cantidades de tejido fibroso en la estructura hepática, lo que impide en gran medida el flujo de sangre portal a través del hígado. Esto a su vez aumenta la presión capilar a través del lecho vascular portal, lo que también contribuye a la fuga de líquido y proteínas hacia la cavidad peritoneal, un trastorno llamado *ascitis*.

Una vez que se han perdido el líquido y las proteínas de la circulación, las respuestas renales son similares a las observadas en otros trastornos asociados a una reducción del volumen plasmático. Es decir, los riñones continúan reteniendo sal y agua hasta que el volumen plasmático y la presión arterial se normalizan. En algunos casos, el volumen plasmático puede aumentar por encima de lo normal por la mayor capacidad vascular de la cirrosis; las presiones altas en la circulación portal pueden distender mucho las venas y por tanto la capacidad vascular.

Bibliografía

- Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association, *Hypertension* 47:296, 2006.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport, *Pflugers Arch* 446:289, 2003.
- Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids, *Science* 252:1813, 1991.
- Granger JP, Hall JE: Role of the kidney in hypertension. In Lip GYH, Hall JE, eds: *Comprehensive Hypertension*, Philadelphia, 2008, Mosby-Elsevier, pp 241-264.
- Hall JE, Granger JP, Hall ME, et al: Pathophysiology of hypertension. In *Hurst's The Heart*, ed 12, New York, 2008, McGraw-Hill Medical, pp 1570-1609.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009-1046.
- Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):s258, 1999.
- Hebert SC, Desir G, Giebisch G, et al: Molecular diversity and regulation of renal potassium channels, *Physiol Rev* 85:319, 2005.
- Hoenderop JG, Bindels RJ: Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 16:15, 2005.
- Huang CL, Kuo E: Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency, *J Am Soc Nephrol* 18:2649, 2007.
- Murer H, Hernando N, Forster I, et al: Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule, *Annu Rev Physiol* 65:531, 2003.
- Schrier RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 18:2028, 2007.
- Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium magnesium and phosphate. In Brenner BM, ed: *The Kidney*, ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 520-574.
- Suzuki Y, Landowski CP, Hediger MA: Mechanisms and regulation of epithelial Ca^{2+} absorption in health and disease, *Annu Rev Physiol* 70:257, 2008.
- Wall SM: Recent advances in our understanding of intercalated cells, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:480, 2005.
- Warnock DG: Renal genetic disorders related to K^+ and Mg^{2+} , *Annu Rev Physiol* 64:845, 2002.
- Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria, *Semin Nephrol* 28:120, 2008.
- Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation, *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
- Young DB: Analysis of long-term potassium regulation, *Endocr Rev* 6:24, 1985.

Regulación acidobásica



La regulación del equilibrio del ion hidrógeno (H^+) es similar, en cierta forma, a la regulación de otros iones del cuerpo. Por ejemplo, para alcanzar la homeostasis, debe existir un equilibrio entre la ingestión

o la producción de H^+ y su eliminación neta del organismo para conseguir la homeostasis. Y, tal como sucede con otros iones, los riñones desempeñan una función fundamental en la regulación de la eliminación del H^+ del organismo. Pero el control preciso de la concentración del H^+ en el líquido extracelular implica mucho más que la simple eliminación de estos iones por los riñones. Existen también múltiples mecanismos de amortiguación acidobásica en la sangre, las células y los pulmones que son esenciales para el mantenimiento de las concentraciones normales de H^+ tanto en el líquido extracelular como en el intracelular.

En este capítulo se estudiarán los variados mecanismos que contribuyen a la regulación de la concentración de H^+ , poniendo un énfasis especial en el control de la secreción renal de H^+ y en la secreción y absorción renales, producción y excreción de iones bicarbonato (HCO_3^-), uno de los componentes clave de los sistemas de control acidobásicos en los distintos líquidos orgánicos.

La concentración de H^+ está regulada de una forma precisa

Como la concentración de H^+ influye en casi todos los sistemas enzimáticos del organismo, es esencial que esté regulada de forma precisa. De este modo, los cambios en la concentración del hidrógeno alteran casi todas las células y las funciones del organismo.

Si se compara con la de otros iones, la concentración de H^+ en los líquidos orgánicos se mantiene normalmente en un nivel bajo. Por ejemplo, la concentración de sodio en el líquido extracelular (142 mEq/l) es unos 3,5 millones de veces superior a la concentración normal de H^+ , cuya cifra media es de sólo 0,00004 mEq/l. Otro hecho igualmente importante es que las variaciones normales de la concentración de H^+ en el líquido extracelular son sólo de una millonésima en relación con las variaciones normales que puede experimentar la concentración del ion sodio (Na^+). Por tanto, la precisión

con que está regulado el H^+ subraya su importancia en las distintas funciones celulares.

Ácidos y bases: su definición y significado

Un ion hidrógeno es un solo protón libre liberado de un átomo de hidrógeno. Las moléculas que contienen átomos de hidrógeno que pueden liberar iones hidrógeno en una solución reciben el nombre de *ácidos*. Un ejemplo es el ácido clorhídrico (HCl), que se ioniza en el agua para formar iones hidrógeno (H^+) e iones cloruro (Cl^-). Además, el ácido carbónico (H_2CO_3) se ioniza en el agua y forma H^+ e iones bicarbonato (HCO_3^-).

Una *base* es un ion o una molécula que puede aceptar un H^+ . Por ejemplo, el ion bicarbonato, HCO_3^- , es una base ya que puede aceptar un H^+ para formar H_2CO_3 . Además, HPO_4^{2-} es una base ya que puede aceptar un ion hidrógeno para formar $H_2PO_4^-$. Las proteínas del organismo también funcionan como bases ya que algunos de los aminoácidos que las forman tienen cargas negativas netas que aceptan fácilmente H^+ . La proteína hemoglobina de los eritrocitos y las proteínas de otras células se encuentran entre las bases más importantes del organismo.

Los términos *base* y *álcali* suelen usarse como sinónimos. Un *álcali* es una molécula formada por la combinación de uno o más metales alcalinos (sodio, potasio, litio, etc.) con un ion muy básico como el ion hidroxilo (OH^-). La porción básica de esta molécula reacciona rápidamente con los H^+ extrayéndolos de la solución; por tanto, son bases típicas. Por razones similares, el término *alcalosis* se refiere a una extracción excesiva de H^+ de los líquidos orgánicos, en contraposición a su adición excesiva, situación que recibe el nombre de *acidosis*.

Ácidos y bases fuertes y débiles. Un ácido fuerte es aquel que se disocia rápidamente y libera grandes cantidades de H^+ a la solución. Un ejemplo es el HCl. Los ácidos débiles tienen menos tendencia a disociar sus iones y, por tanto, liberan H^+ con menos fuerza. Un ejemplo de estos últimos es H_2CO_3 . Una base fuerte es la que reacciona de forma rápida y potente con H^+ y, por tanto, lo elimina con rapidez de una solución. Un ejemplo típico es OH^- , que reacciona con H^+ para formar agua (H_2O). Una base débil típica es HCO_3^- ya que se une a H^+ de forma mucho más débil de lo que lo hace

OH⁻. La mayoría de los ácidos y bases del líquido extracelular que intervienen en la regulación acidobásica normal son débiles. Los más importantes que se expondrán con detalle son H₂CO₃ y HCO₃⁻.

Concentración del H⁺ y pH normales en los líquidos corporales y cambios que se producen en la acidosis y la alcalosis. Como ya se ha expuesto, la concentración de iones hidrógeno en la sangre se mantiene normalmente dentro de unos límites muy estrechos, alrededor de su valor normal de 0,00004 mEq/l (40 nEq/l). Las variaciones normales son sólo de unos 3 a 5 nEq/l, pero en condiciones extremas, la concentración de H⁺ puede variar desde tan sólo 10 nEq/l a cifras tan altas como 160 nEq/l, sin que ello determine la muerte.

Como la concentración de H⁺ es baja y estos números tan pequeños son incómodos de manejar, lo habitual es expresar esta concentración en escala logarítmica utilizando unidades de pH. El pH está relacionado con la concentración real de H⁺ mediante la siguiente fórmula (la concentración de H⁺ [H⁺] se expresa en *equivalentes* por litro):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+]$$

Por ejemplo, el [H⁺] normal es de 40 nEq/l, es decir, 0,00000004 Eq/l. Por tanto, el pH normal es:

$$pH = -\log[0,00000004]$$

$$pH = 7,4$$

En esta fórmula puede verse cómo el pH es inversamente proporcional a la concentración de H⁺; por tanto, un pH bajo corresponde a una concentración alta de H⁺ y un pH alto corresponde a una concentración baja de H⁺.

El pH normal de la sangre arterial es de 7,4, mientras que el pH de la sangre venosa y de los líquidos intersticiales es de alrededor de 7,35 debido a la mayor cantidad de dióxido de carbono (CO₂) liberada por los tejidos para formar H₂CO₃ en estos líquidos (tabla 30-1). Como el pH normal de la sangre arterial es de 7,4, se considera que una persona tiene *acidosis* cuando el pH es inferior a este valor y que tiene *alcalosis* cuando el pH es superior a 7,4. El límite inferior del pH con el que la vida es posible unas cuantas horas es de alrededor de 6,8, y el límite superior de alrededor de 8.

El pH intracelular suele ser algo inferior al del plasma porque el metabolismo de las células produce ácidos, sobre todo H₂CO₃. Según los tipos de células, el pH del líquido

intracelular oscila entre 6 y 7,4. La hipoxia y la mala irrigación de los tejidos pueden dar lugar a una acumulación de ácidos y reducir el pH intracelular.

El pH de la orina puede oscilar entre 4,5 y 8 dependiendo del estado acidobásico del líquido extracelular. Como se verá más adelante, los riñones desempeñan una función fundamental en la corrección de las anomalías de la concentración de H⁺ en el líquido extracelular, excretando ácidos o bases en proporciones variables.

Un ejemplo extremo de un líquido orgánico ácido es el HCl secretado en el estómago por las células oxínticas (parietales) de la mucosa del estómago, como se comenta en el capítulo 64. La concentración de H⁺ en estas células es unos 4 millones de veces mayor que en la sangre, con un pH de 0,8. En el resto de este capítulo se expondrá la regulación de la concentración de H⁺ en el líquido extracelular.

Defensas frente a los cambios en la concentración de H⁺: amortiguadores, pulmones y riñones

Existen tres sistemas primarios que regulan la concentración de H⁺ en los líquidos orgánicos para evitar tanto la acidosis como la alcalosis: 1) los *sistemas de amortiguación acidobásicos químicos de los líquidos orgánicos*, que se combinan de forma inmediata con un ácido o con una base para evitar cambios excesivos en la concentración de H⁺; 2) el *centro respiratorio*, que regula la eliminación de CO₂ (y por tanto, de H₂CO₃) del líquido extracelular, y 3) los *riñones*, que pueden excretar una orina tanto ácida como alcalina, lo que permite normalizar la concentración de H⁺ en el líquido extracelular en casos de acidosis o alcalosis.

Cuando se produce un cambio en la concentración de H⁺, los *sistemas amortiguadores* de los líquidos orgánicos reaccionan en un lapso de unos segundos para contrarrestar las desviaciones. Los sistemas amortiguadores no eliminan ni añaden iones H⁺ al organismo, sino que se limitan a atraparlos hasta que puede restablecerse el equilibrio.

La segunda línea de defensa, el *aparato respiratorio*, actúa en pocos minutos, eliminando CO₂ y, por tanto, el H₂CO₃ del organismo.

Estas dos primeras líneas de defensa impiden que la concentración de H⁺ cambie demasiado hasta tanto comienza a funcionar la tercera línea de defensa de respuesta más lenta, es decir, los *riñones*, que pueden eliminar el exceso de ácido o de base. Aunque la respuesta renal es relativamente lenta en comparación con las otras defensas, ya que requiere un intervalo de horas a varios días, es con diferencia el sistema regulador acidobásico más potente.

Amortiguación de H⁺ en los líquidos corporales

Un amortiguador es cualquier sustancia capaz de unirse de manera reversible a los H⁺. La forma general de la reacción de amortiguación es:

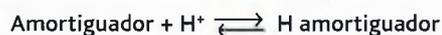


Tabla 30-1 pH y concentración de H⁺ en los líquidos corporales

	Concentración de H ⁺ (mEq/l)	pH
Líquido extracelular		
Sangre arterial	4 × 10 ⁻⁵	7,4
Sangre venosa	4,5 × 10 ⁻⁵	7,35
Líquido intersticial	4,5 × 10 ⁻⁵	7,35
Líquido intracelular	1 × 10 ⁻³ a 4 × 10 ⁻⁵	6 a 7,4
Orina	3 × 10 ⁻² a 1 × 10 ⁻⁵	4,5 a 8
HCl gástrico	160	0,8

La ecuación 3 se escribe en términos de cantidad total de CO_2 disuelto en la solución. Sin embargo, en la mayor parte de laboratorios clínicos se mide la tensión de CO_2 en la sangre (Pco_2) más que la cantidad real de CO_2 . Por fortuna, la cantidad de CO_2 en la sangre es una función lineal de Pco_2 multiplicado por el coeficiente de solubilidad del CO_2 ; en condiciones fisiológicas, el coeficiente de solubilidad del CO_2 es de $0,03 \text{ mmol/mmHg}$ a la temperatura corporal. Ello significa que en la sangre existen $0,03 \text{ mmol}$ de H_2CO_3 por cada milímetro de mercurio medido de Pco_2 . Por tanto, la ecuación 3 puede escribirse como:

$$\text{H}^+ = K \times \frac{(0,03 \times \text{Pco}_2)}{\text{HCO}_3^-} \quad (4)$$

Ecuación de Henderson-Hasselbalch. Como ya se ha mencionado, se acostumbra a expresar la concentración de H^+ en unidades de pH en lugar de en concentraciones reales. Recuerde que el pH se define como $\text{pH} = -\log \text{H}^+$.

La constante de disociación puede expresarse de forma similar:

$$\text{pK} = -\log K$$

Por tanto, podemos expresar la concentración de H^+ en la ecuación 4 en unidades de pH tomando el logaritmo negativo de esa ecuación, lo que da lugar a

$$-\log \text{H}^+ = -\log \text{pK} - \log \frac{(0,03 \times \text{Pco}_2)}{\text{HCO}_3^-} \quad (5)$$

Luego:

$$\text{pH} = \text{pK} - \log \frac{(0,03 \times \text{Pco}_2)}{\text{HCO}_3^-} \quad (6)$$

En lugar de trabajar con un logaritmo negativo, podemos utilizar la ley de los logaritmos para cambiar el signo del logaritmo e invertir el numerador y el denominador del último término de la ecuación para obtener

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{(0,03 \times \text{Pco}_2)} \quad (7)$$

En el caso del sistema amortiguador del bicarbonato, la pK es de 6,1, por lo que la ecuación 7 quedaría:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{(0,03 \times \text{Pco}_2)} \quad (8)$$

La ecuación 8 es la ecuación de Henderson-Hasselbalch, con la que puede calcularse el pH de una solución si se conocen la concentración molar de HCO_3^- y la Pco_2 .

De la ecuación de Henderson-Hasselbalch se deduce que un aumento de la concentración de HCO_3^- eleva el pH, lo que desvía el equilibrio acidobásico hacia la alcalosis. Un aumento de la Pco_2 hace que el pH disminuya, lo que desvía el equilibrio acidobásico hacia la acidosis.

La ecuación de Henderson-Hasselbalch, además de definir los determinantes de la regulación del pH normal y del equilibrio acidobásico en el líquido extracelular, proporciona información sobre el control fisiológico de la composición de ácidos y bases de líquido extracelular. Como se expondrá más adelante, la concentración de HCO_3^- está regulada fundamentalmente por los riñones, mientras que la Pco_2 del líquido extracelular la controla la frecuencia respiratoria. Al aumentar la frecuencia respiratoria, los pulmones eliminan CO_2 del plasma, mientras que al disminuir la frecuencia respiratoria se eleva la Pco_2 . La homeostasis acidobásica fisiológica es consecuencia de los esfuerzos coordinados de estos dos órganos, los pulmones y los riñones, y cuando uno o los dos mecanismos de control fracasan se producen trastornos del equilibrio acidobásico, con una alte-

ración de la concentración del HCO_3^- o de la Pco_2 , en el líquido extracelular.

Cuando las alteraciones del equilibrio acidobásico se deben a un cambio primario de la concentración del HCO_3^- en el líquido extracelular, reciben el nombre de trastornos acidobásicos *metabólicos*. Por tanto, la acidosis secundaria a una disminución primaria de la concentración de HCO_3^- es la *acidosis metabólica*, mientras que la alcalosis causada por un aumento primario de la concentración de HCO_3^- recibe el nombre de *alcalosis metabólica*. La acidosis secundaria a un aumento de la Pco_2 se llama *acidosis respiratoria* y la alcalosis secundaria a una disminución de la Pco_2 se denomina *alcalosis respiratoria*.

Curva de titulación del sistema amortiguador del bicarbonato. La figura 30-1 muestra los cambios de pH del líquido extracelular cuando en él se altera la relación entre HCO_3^- y CO_2 . Cuando las concentraciones de ambos componentes son iguales, la porción de la derecha de la ecuación 8 adopta un valor de log de 1, que es igual a 0. Por tanto, cuando los dos componentes del sistema amortiguador son iguales, el pH de la solución es el mismo que el pK (6,1) del sistema amortiguador del bicarbonato. Cuando se añade una base al sistema, parte del CO_2 se convierte en HCO_3^- , lo que aumenta la relación entre HCO_3^- y CO_2 y el pH, como se deduce de la ecuación de Henderson-Hasselbalch. Cuando se añade un ácido, es amortiguado por el HCO_3^- , que a su vez es convertido en CO_2 disuelto, lo que reduce la relación entre HCO_3^- y CO_2 y disminuye el pH del líquido extracelular.

La «potencia amortiguadora» está determinada por la cantidad y las concentraciones relativas de los componentes del amortiguador. De la curva de titulación de la figura 30-1 se deducen varios puntos. En primer lugar, el pH del sistema es igual a la pK cuando los dos componentes (HCO_3^- y CO_2) constituyen el 50% de la concentración total del sistema amortiguador. En segundo lugar, el sistema amortiguador alcanza su mayor eficacia en la parte central de la curva, donde el pH es casi igual a la pK del sistema. Esto significa que el cambio de pH debido a cualquier cantidad de ácido o base que se añada al sistema será tanto menor cuanto más próximo a la pK del sistema se encuentre ese pH. El sistema amortiguador sigue siendo razonablemente eficaz durante 1,0 unidades de pH a cada lado de la pK, lo que para el sistema amortiguador de bicarbonato abarca un

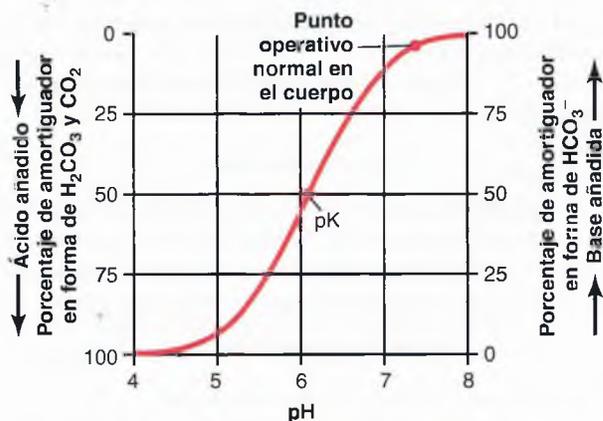


Figura 30-1 Curva de titulación del sistema de amortiguación del bicarbonato que muestra el pH del líquido extracelular cuando se alteran los porcentajes de amortiguador en forma de HCO_3^- y CO_2 (o H_2CO_3).

pH de alrededor de 5,1 a 7,1 unidades. Más allá de estos límites, la potencia de amortiguación disminuye rápidamente. Y cuando todo el CO_2 se ha convertido en HCO_3^- o cuando todo el HCO_3^- se ha transformado en CO_2 , el sistema pierde toda su potencia de amortiguación.

La concentración absoluta de los amortiguadores es también un factor importante para determinar la potencia de amortiguación de un sistema. Cuando las concentraciones de los amortiguadores son bajas, la adición de pequeñas cantidades de ácido o de base a la solución provoca cambios importantes del pH.

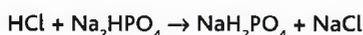
El sistema amortiguador del bicarbonato es el amortiguador extracelular más importante. De la curva de titulación de la figura 30-1 no esperaríamos que el sistema amortiguador del bicarbonato sea potente, por dos razones. En primer lugar, el pH del líquido extracelular es de alrededor de 7,4, mientras que la pK del sistema amortiguador de bicarbonato es de 6,1. Esto significa que la cantidad de HCO_3^- del sistema es unas 20 veces mayor que la de CO_2 . Por este motivo, el sistema opera en la parte de la curva de amortiguación en la que la pendiente es poco marcada y la potencia de amortiguación escasa. En segundo lugar, las concentraciones de los dos elementos del sistema bicarbonato, CO_2 y HCO_3^- , no son grandes.

A pesar de estas características, el sistema de bicarbonato es el amortiguador extracelular más potente del organismo. Esta paradoja aparente se debe, sobre todo, al hecho de que los dos elementos del sistema amortiguador, HCO_3^- y CO_2 , se encuentran regulados, respectivamente, por los riñones y los pulmones, como se expondrá más adelante. A consecuencia de esta regulación, el pH del líquido extracelular está sometido a un estricto control que depende de las proporciones relativas de eliminación y adición de HCO_3^- por los riñones y de la eliminación de CO_2 por los pulmones.

El sistema amortiguador del fosfato

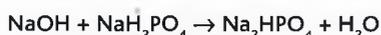
Aunque el sistema amortiguador del fosfato no es importante como amortiguador del líquido extracelular, interviene activamente en la amortiguación del líquido de los túbulos renales y de los líquidos intracelulares.

Los elementos principales del sistema amortiguador del fosfato son H_2PO_4^- y HPO_4^- . Cuando se añade a una mezcla de estas sustancias un ácido fuerte como HCl, la base HPO_4^- acepta el hidrógeno y se convierte en H_2PO_4^- :



El resultado de esta reacción es que el ácido fuerte, HCl, es sustituido por una cantidad adicional de un ácido débil, NaH_2PO_4 , con lo que se minimiza la disminución del pH.

Cuando una base fuerte como NaOH se añade al sistema amortiguador, el H_2PO_4^- amortigua los grupos OH^- para formar cantidades adicionales de $\text{HPO}_4^- + \text{H}_2\text{O}$:



En este caso, una base débil, NaH_2PO_4 , sustituye a otra fuerte, NaOH, lo que hace que el aumento del pH sea sólo ligero.

El sistema amortiguador de fosfato tiene un pK de 6,8, que no está lejos del pH normal de los líquidos orgánicos, que es de 7,4; esto permite que el sistema opere cerca de su potencia de amortiguación máxima. Sin embargo, su concentración en el líquido extracelular es baja, sólo un 8% de la concentración del amortiguador del bicarbonato. Por tanto, la potencia de amortiguación total del sistema de fosfato en el líquido extracelular es muy inferior a la del sistema de bicarbonato.

En contraste con su función insignificante como amortiguador extracelular, *el amortiguador del fosfato es especialmente importante en los líquidos tubulares de los riñones* por dos razones: 1) el fosfato suele concentrarse mucho en los túbulos, donde incrementa la potencia de amortiguación del sistema de fosfato, y 2) el pH del líquido tubular suele ser considerablemente menor que el líquido extracelular, lo que aproxima más aún los márgenes de operación del amortiguador a la pK (6,8) del sistema.

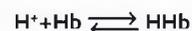
El sistema amortiguador del fosfato es también importante para la amortiguación de los líquidos intracelulares, porque la concentración de fosfato en estos líquidos es muy superior a la que existe en los líquidos extracelulares. Además, el pH de los líquidos intracelulares es menor que el del líquido extracelular y, por tanto, suele estar más próximo a la pK del sistema amortiguador de fosfato que el del líquido extracelular.

Las proteínas son amortiguadores intracelulares importantes

Las proteínas son uno de los amortiguadores más importantes del organismo gracias a sus elevadas concentraciones, sobre todo en el interior de las células.

El pH de las células, aunque ligeramente inferior al del líquido extracelular, sufre cambios aproximadamente en proporción a los cambios del pH del líquido extracelular. La membrana celular permite una cierta difusión de H^+ y HCO_3^- , aunque, salvo en el caso del rápido equilibrio que se alcanza en los eritrocitos, estos iones necesitan varias horas para equilibrarse con los del líquido extracelular. Pero el CO_2 se difunde rápidamente a través de todas las membranas celulares. *Esta difusión de los elementos del sistema amortiguador del bicarbonato produce cambios en el pH del líquido intracelular que siguen a los cambios del pH extracelular.* Por esta razón, los sistemas amortiguadores del interior de las células ayudan a evitar los cambios de pH del líquido extracelular, aunque pueden pasar varias horas hasta que logran su eficacia máxima.

En los eritrocitos, la hemoglobina (Hb) actúa como un amortiguador importante:



Alrededor del 60-70% de la amortiguación química total de los líquidos orgánicos se produce en el interior de las células y en su mayor parte depende de las proteínas intracelulares. Sin embargo, salvo en el caso de los eritrocitos, la lentitud del movimiento de los H^+ y de HCO_3^- a través de las membranas celulares suele retrasar varias horas el

momento en que las proteínas intracelulares alcanzan su máxima capacidad de amortiguación de las anomalías acidobásicas extracelulares.

Además de la elevada concentración de proteínas en las células, otro factor que contribuye a su potencia de amortiguación es el hecho de que las pK de muchos de los sistemas proteicos son muy cercanas al pH intracelular.

Principio isohídrico: todos los amortiguadores de una solución común se encuentran en equilibrio con la misma concentración de H⁺.

Hasta ahora hemos descrito los sistemas amortiguadores como si actuaran de forma individual sobre los líquidos orgánicos. Pero todos ellos funcionan asociados ya que los H⁺ son comunes a las reacciones de todos los sistemas. Por tanto, siempre que se produce un cambio en la concentración de H⁺ en el líquido extracelular, el equilibrio de todos los sistemas de amortiguación cambia al mismo tiempo. Este fenómeno se denomina *principio isohídrico* y se ilustra en la siguiente fórmula:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

K₁, K₂ y K₃ son las constantes de disociación de tres ácidos respectivos HA₁, HA₂ y HA₃, y A₁, A₂ y A₃ son las concentraciones de tres iones negativos libres que constituyen las bases de los tres sistemas amortiguadores.

Este principio implica que toda situación que determine un cambio en el equilibrio de uno de los sistemas amortiguadores cambiará también el equilibrio de todos los demás, ya que los sistemas se amortiguan, de hecho, mutuamente desviando los iones hidrógeno de unos a otros.

Regulación respiratoria del equilibrio acidobásico

La segunda línea de defensa frente a los trastornos del equilibrio acidobásico es el control que ejercen los pulmones sobre el CO₂ del líquido extracelular. Un incremento de la ventilación elimina CO₂ del líquido extracelular, lo que, por la acción de masas, reduce la concentración de iones hidrógeno. Por el contrario, la disminución de la ventilación aumenta el CO₂ y, por tanto, eleva la concentración de H⁺ en el líquido extracelular.

La espiración pulmonar de CO₂ equilibra su producción metabólica

Los procesos metabólicos intracelulares dan lugar a una producción continua de CO₂. Una vez formado, este se difunde de las células hacia los líquidos intersticiales y a la sangre, la cual lo transporta hasta los pulmones donde se difunde a los alvéolos para, por último, pasar a la atmósfera mediante la ventilación pulmonar. La cantidad de CO₂ disuelto normalmente en los líquidos extracelulares es de alrededor de 1,2 mol/l, lo que corresponde a una P_{CO₂} de 40 mmHg.

Si la producción metabólica de CO₂ aumenta, es probable que también lo haga la P_{CO₂} del líquido extracelular. Por el contrario, si la producción metabólica desciende, también lo hará la P_{CO₂}. Cuando aumenta la ventilación pulmonar, el CO₂ es expulsado de los pulmones y la P_{CO₂}

del líquido extracelular baja. Por tanto, los cambios tanto de la ventilación pulmonar como de la velocidad de formación de CO₂ en los tejidos pueden modificar la P_{CO₂} del líquido extracelular.

El aumento de la ventilación pulmonar reduce la concentración de H⁺ en el líquido extracelular y eleva el pH

Si la formación metabólica de CO₂ permanece constante, el único factor que influye sobre la P_{CO₂} de los líquidos extracelulares es la magnitud de la ventilación pulmonar. Cuanto mayor sea la ventilación alveolar, menor será la P_{CO₂} y, por el contrario, cuanto menor sea la ventilación alveolar, más alta será la P_{CO₂}. Como se comentó antes, cuando aumenta la concentración de CO₂ también se elevan las concentraciones de H₂CO₃ y de H⁺, lo que se traduce en una disminución del pH del líquido extracelular.

La figura 30-2 muestra los cambios aproximados del pH sanguíneo que se producen a consecuencia del aumento o disminución de la ventilación alveolar. Obsérvese que si la ventilación alveolar aumenta al doble de lo normal el pH de los líquidos extracelulares asciende en 0,23 aproximadamente. Si el pH de los líquidos orgánicos es de 7,40 con una ventilación alveolar normal, su duplicación hará que el pH ascienda hasta alrededor de 7,63. Por el contrario, una disminución de la ventilación alveolar a la cuarta parte de lo normal reduce el pH en 0,45. Esto es, si con una ventilación alveolar normal el pH es de 7,4, al reducir la ventilación a la cuarta parte se producirá una disminución del pH a 6,95. Como los cambios en la ventilación alveolar pueden ser muy grandes, desde 0 hasta 15 veces con respecto a lo normal, es fácil comprender hasta qué punto el aparato respiratorio puede modificar el pH de los líquidos orgánicos.

El aumento de la concentración de H⁺ estimula la ventilación alveolar

La ventilación alveolar no sólo influye en la concentración de H⁺ a través de los cambios la P_{CO₂} de los líquidos orgánicos, sino que la concentración de H⁺ influye en la ventilación alveolar. En la figura 30-3 se muestra que la ventilación alveolar aumenta de cuatro a cinco veces sobre su valor

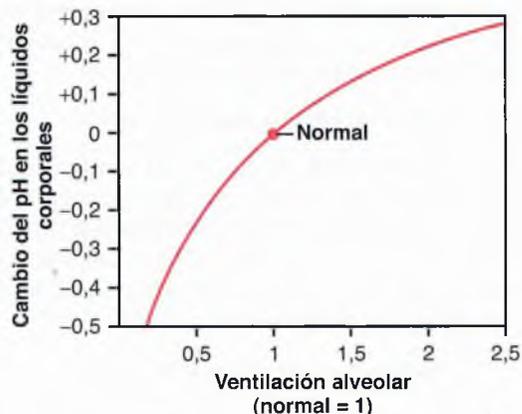


Figura 30-2 Cambio del pH del líquido extracelular causado por un aumento o disminución de la ventilación alveolar, expresado en n.º de veces con respecto a lo normal.

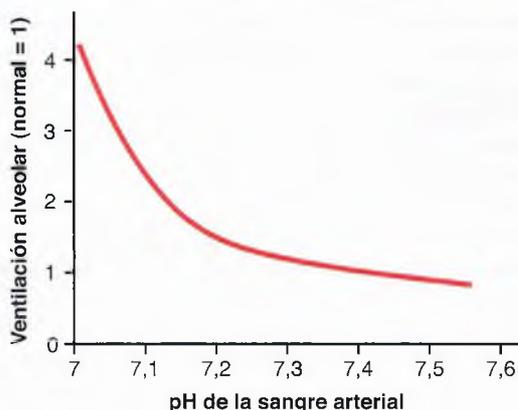
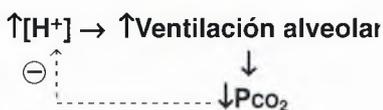


Figura 30-3 Efecto del pH sanguíneo sobre la ventilación alveolar.

normal cuando el pH disminuye desde su valor normal de 7,4 a un valor fuertemente ácido de 7. Por el contrario, cuando el pH plasmático supera el valor de 7,4, se produce una disminución de la ventilación. Como puede verse en el gráfico, el cambio de la magnitud de la ventilación por unidad de cambio del pH es mucho mayor cuando los valores del pH son bajos (lo que corresponde a concentraciones altas de H^+) que cuando son altos. La razón es que cuando la ventilación alveolar disminuye a causa del aumento del pH (menos concentración de H^+), descienden también la cantidad de oxígeno que se añade a la sangre y la presión parcial de oxígeno (P_{O_2}), lo que estimula la frecuencia respiratoria. Por tanto, la compensación respiratoria al ascenso del pH no es tan eficaz como su respuesta a una reducción acentuada del pH.

Control por retroalimentación de la concentración de H^+ a través del sistema respiratorio. Como el aumento de la concentración de H^+ estimula la respiración y el aumento de la ventilación alveolar reduce la concentración de H^+ , el sistema respiratorio actúa como un típico regulador por retroalimentación negativa de la concentración de H^+ .



Esto es, siempre que la concentración de H^+ supere su valor normal, se producirá una estimulación del aparato respiratorio y aumentará la ventilación alveolar. Esto reduce la P_{CO_2} de los líquidos extracelulares y desciende la concentración de H^+ , que tenderá a volver a la normalidad. Por el contrario, si la concentración de H^+ se reduce por debajo de los límites normales, se deprimirá el centro respiratorio y la ventilación alveolar disminuirá, con lo que la concentración de H^+ volverá a elevarse y a alcanzar la normalidad.

Eficacia del control respiratorio de la concentración del ion hidrógeno. Cuando algunas alteraciones ajenas al aparato respiratorio alteran el pH, el control respiratorio no puede normalizar del todo la concentración de H^+ . La eficacia del mecanismo respiratorio de control

de la concentración de H^+ es normalmente del 50-75%, lo que corresponde a una ganancia por retroalimentación de 1 a 3. Esto es, si el pH aumenta rápidamente por la adición de un ácido al líquido extracelular y el pH se reduce de 7,4 a 7, el aparato respiratorio puede hacer que el pH ascienda hasta un valor de 7,2-7,3. Esta respuesta se produce en 3 a 12 min.

Potencia amortiguadora del aparato respiratorio.

La regulación respiratoria del equilibrio acidobásico es un sistema de amortiguación de tipo fisiológico, ya que actúa rápidamente y evita que la concentración de H^+ cambie demasiado mientras los riñones, de respuesta mucho más lenta, puedan eliminar el desequilibrio. En general, la potencia de amortiguación global del aparato respiratorio es una o dos veces mayor que la de todos los demás amortiguadores químicos del líquido extracelular combinados. Esto es, este mecanismo puede amortiguar una cantidad de ácido o de base una o dos veces mayor que la que pueden amortiguar los sistemas químicos.

El deterioro de la función pulmonar puede provocar una acidosis respiratoria. Hasta ahora hemos comentado la función que desempeña el mecanismo respiratorio normal como método para amortiguar los cambios en la concentración de H^+ . Sin embargo, las alteraciones de la respiración también pueden provocar cambios de la concentración de H^+ . Por ejemplo, una alteración de la función pulmonar del tipo enfisema grave hace que disminuya la capacidad de los pulmones para eliminar CO_2 ; esto provoca una acumulación de CO_2 en el líquido extracelular y una tendencia a la acidosis respiratoria. Además se reduce la capacidad para responder a la acidosis metabólica debido a que se han disminuido las reducciones compensatorias de la PCO_2 que normalmente se producirían aumentando la ventilación. En estas circunstancias y una vez que se ha producido la amortiguación química inicial del líquido extracelular, los riñones constituyen el único mecanismo fisiológico que queda para normalizar el pH.

Control renal del equilibrio acidobásico

Los riñones controlan el equilibrio acidobásico excretando orina ácida o básica. La excreción de orina ácida reduce la cantidad de ácido en el líquido extracelular, mientras que la excreción de orina básica elimina bases de este líquido extracelular.

El mecanismo global por el que los riñones excretan orina ácida o básica es el siguiente. Hacia los túbulos se filtran continuamente grandes cantidades de HCO_3^- , y si pasan a la orina se extraen bases de la sangre. Las células epiteliales de los túbulos también secretan hacia las luces tubulares grandes cantidades de H^+ , lo que elimina ácido de la sangre. Si se secretan más H^+ que de HCO_3^- , se producirá una pérdida neta de ácidos en los líquidos extracelulares. Por el contrario, si se filtra más HCO_3^- que H^+ , la pérdida neta será de bases.

Como ya se ha mencionado, el organismo produce unos 80 mEq diarios de ácido no volátiles que proceden fundamentalmente del metabolismo de las proteínas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Estos ácidos reciben el nombre de *no volátiles* porque no son H_2CO_3 y, por tanto, no pueden ser excretados por los pulmones. El mecanismo principal de eliminación de estos ácidos es la excreción renal. Los riñones deben evitar también la pérdida de bicarbonato por la orina, tarea que es cuantitativamente más importante que la excreción de ácidos no volátiles. Cada día los riñones filtran alrededor de 4.320 mEq de bicarbonato ($180\text{l/día} \times 24\text{mEq/l}$) y, en condiciones normales, casi todos ellos son reabsorbidos por los túbulos con objeto de conservar el principal sistema amortiguador de los líquidos extracelulares.

Como se expondrá más adelante, la reabsorción de bicarbonato y la excreción de H^+ se llevan a cabo mediante el proceso de secreción de H^+ en los túbulos. Como el HCO_3^- debe reaccionar con el H^+ secretado para formar H_2CO_3 antes de que pueda ser reabsorbido, cada día han de secretarse 4.320 mEq de H^+ para poder reabsorber todo el bicarbonato filtrado. Además han de secretarse unos 80 mEq de H^+ adicionales para eliminar del organismo los ácidos no volátiles producidos cada día; todo ello equivale a una secreción diaria total de 4.400 mEq de H^+ hacia la luz tubular.

Cuando disminuye la concentración de H^+ en el líquido extracelular (alcalosis), los riñones dejan de reabsorber todo el HCO_3^- filtrado, lo que aumenta la excreción de este por la orina. Como los HCO_3^- amortiguan normalmente a los de H^+ en el líquido extracelular, esta pérdida de HCO_3^- tiene el mismo efecto que la adición de H^+ al líquido extracelular. Por tanto, en la alcalosis, la extracción de HCO_3^- del líquido extracelular eleva la concentración de H^+ que vuelva a la normalidad.

En la acidosis, los riñones no excretan HCO_3^- hacia la orina, sino que reabsorben todo el que se ha filtrado y, además, producen HCO_3^- nuevo que se envía de vuelta al líquido extracelular. Esto reduce la concentración de H^+ en el líquido extracelular, normalizándola.

De esta forma, los riñones regulan la concentración de H^+ en el líquido extracelular mediante tres mecanismos básicos: 1) secreción de H^+ ; 2) reabsorción de los HCO_3^- filtrados, y 3) producción de nuevos HCO_3^- . Como se expondrá en las secciones siguientes, todos estos procesos se llevan a cabo a través del mismo mecanismo básico.

Secreción de H^+ y reabsorción de HCO_3^- por los túbulos renales

La secreción de iones hidrógeno y la reabsorción de HCO_3^- tienen lugar en casi todas las porciones de los túbulos, salvo en las ramas finas ascendente y descendente de las asas de Henle. En la figura 30-4 se resume la reabsorción de HCO_3^- en el túbulo. Hay que tener en cuenta que por cada HCO_3^- que se reabsorbe ha de secretarse un H^+ .

Alrededor del 80-90% de la reabsorción de bicarbonato (y de la secreción de H^+) se produce en los túbulos proximales, de forma que la cantidad de HCO_3^- que fluye hacia los túbulos distales y colectores es pequeña. En la porción gruesa ascendente del asa de Henle se reabsorbe otro 10% del HCO_3^- filtrado y el resto en el túbulo distal y el conducto colector. Como ya se ha mencionado, el mecanismo por el que se reabsorbe el HCO_3^- implica la secreción tubular de

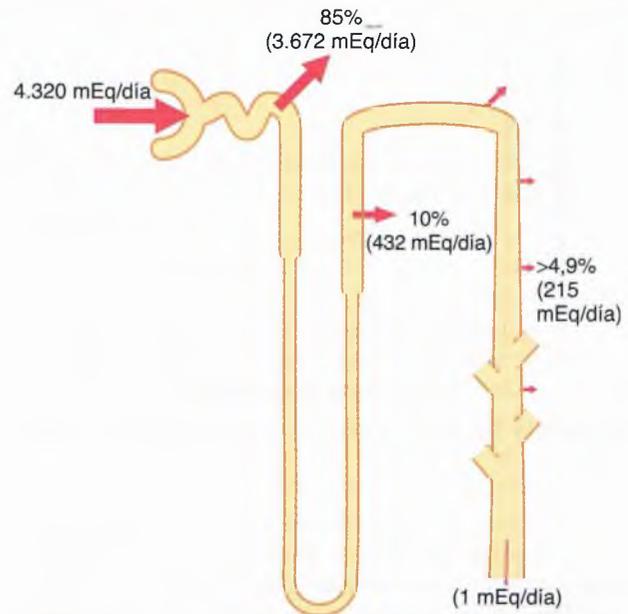


Figura 30-4 Reabsorción de bicarbonato en diferentes segmentos del túbulo renal. Se muestran los porcentajes de carga filtrada de HCO_3^- absorbidos por los diferentes segmentos tubulares, así como el número de miliequivalentes reabsorbidos al día en condiciones normales.

iones hidrógeno, pero hay ciertas diferencias en la forma en que los distintos segmentos tubulares realizan esta función.

Los iones H^+ se secretan mediante transporte activo secundario en los segmentos tubulares proximales

Como se muestra en la figura 30-5, las células epiteliales del túbulo proximal, el segmento grueso ascendente del asa de Henle y la primera parte del túbulo distal secretan H^+ hacia la luz tubular mediante un contratransporte de sodio-hidrógeno. La secreción activa secundaria de H^+ está acoplada al transporte de Na^+ hacia el interior de la célula a través de la

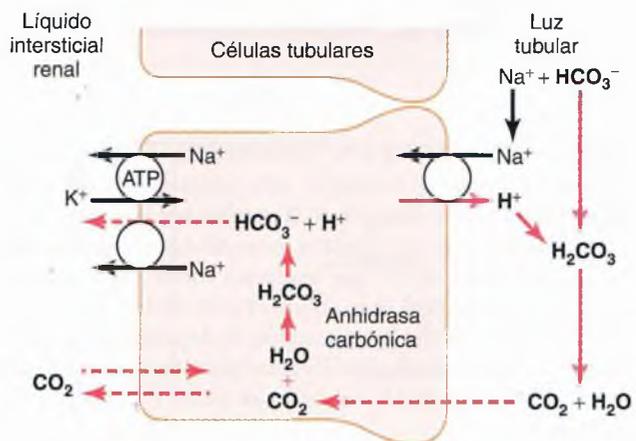


Figura 30-5 Mecanismos celulares de: 1) secreción activa de H^+ en el túbulo renal; 2) reabsorción tubular de iones HCO_3^- mediante la combinación de H^+ para formar ácido carbónico, que se disocia para formar dióxido de carbono y agua, y 3) reabsorción de ion sodio en intercambio por H^+ secretados. Este patrón de secreción de H^+ tiene lugar en el túbulo proximal, el segmento grueso del asa de Henle y la primera parte del túbulo distal.

membrana luminal por la proteína *intercambiadora de sodio-potasio*, y la energía para la secreción de H^+ en contra del gradiente de concentración deriva del gradiente de sodio que facilita el movimiento de Na^+ hacia la célula. Este gradiente se establece gracias a la bomba de trifosfatasa de adenosina (ATPasa) sodio-potasio existente en la membrana basolateral. Alrededor del 95% del bicarbonato se reabsorbe por este mecanismo, que requiere la secreción de unos 4.000 mEq de H^+ diarios hacia las luces tubulares. Pero este mecanismo no crea una concentración de H^+ muy alta en la luz tubular; sólo los túbulos colectores y los conductos colectores contienen un líquido luminal muy ácido.

La figura 30-5 muestra la forma en que el proceso de secreción de H^+ logra la reabsorción de HCO_3^- . El proceso secretor se inicia cuando el CO_2 se difunde hacia las células tubulares o se forma a causa del metabolismo de las propias células del epitelio tubular. Bajo la influencia de la enzima *anhidrasa carbónica*, el CO_2 se combina con H_2O y forma H_2CO_3 , que se disocia en HCO_3^- y H^+ . Los H^+ pasan desde las células a la luz tubular gracias al contratransporte de sodio-hidrógeno. Esto es, cuando el Na^+ pasa de la luz tubular al interior de la célula, se combina primero con una proteína transportadora en el borde luminal de la membrana celular; al mismo tiempo, un H^+ del interior de la célula se combina con la proteína transportadora. El Na^+ pasa hacia la célula a favor del gradiente que ha establecido la bomba ATPasa sodio-potasio en la membrana basolateral. El gradiente para el movimiento del Na^+ hacia la célula proporciona entonces la energía para mover el H^+ en dirección opuesta desde el interior de la célula a la luz tubular.

El HCO_3^- generado en la célula (cuando el H^+ se disocia del H_2CO_3) atraviesa la membrana basolateral hacia el líquido del intersticio renal y la sangre de los capilares peritubulares. El resultado neto es que por cada H^+ secretado hacia la luz tubular entra un HCO_3^- en la sangre.

Los iones HCO_3^- filtrados son reabsorbidos gracias a la interacción con los iones hidrógeno en los túbulos

Los iones bicarbonato no atraviesan fácilmente las membranas lumbales de las células de los túbulos renales; por tanto, el HCO_3^- que se filtra por el glomérulo no puede reabsorberse directamente. En lugar de ello, el HCO_3^- se reabsorbe mediante un proceso especial en el que primero se combina con H^+ para formar H_2CO_3 , que después se disocia en CO_2 y H_2O , tal como se muestra en la figura 30-5.

Esta reabsorción de HCO_3^- se inicia con una reacción que tiene lugar en los túbulos entre el HCO_3^- filtrado por el glomérulo y el H^+ secretado por las células tubulares. El H_2CO_3 formado se disocia entonces en CO_2 y H_2O . El CO_2 atraviesa con facilidad la membrana tubular; luego se difunde instantáneamente hacia las células tubulares, donde se recombina con H_2O , gracias a la influencia de la anhidrasa carbónica, lo que genera una nueva molécula de H_2CO_3 . Este H_2CO_3 se disocia a su vez para formar HCO_3^- y H^+ ; el HCO_3^- se difunde a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial, donde es captado por la sangre de los capilares peritubulares. El transporte del HCO_3^- a través de la membrana basolateral lo facilitan dos mecanismos: 1) el cotransporte de Na^+ - HCO_3^- en los túbulos proximales y 2) el intercambio

de Cl^- - HCO_3^- en los últimos segmentos del túbulo proximal, el asa gruesa ascendente de Henle y en los túbulos y conductos colectores.

De esta forma, cada vez que las células epiteliales de los túbulos renales forman un H^+ , forman también un HCO_3^- que es devuelto a la sangre. El efecto neto de estas reacciones consiste en la «reabsorción» de HCO_3^- a partir de los túbulos, aunque el HCO_3^- que realmente pasa al líquido extracelular no es el mismo que se había filtrado a los túbulos. La reabsorción del HCO_3^- filtrado no da lugar a una secreción neta de H^+ porque el H^+ secretado se combina con el HCO_3^- filtrado y por ello no se excreta.

Los iones HCO_3^- se «titulan» frente a los iones hidrógeno en los túbulos. En condiciones normales, la secreción tubular de H^+ es de unos 4.400 mEq/día y la filtración de HCO_3^- de unos 4.320 mEq/día. Por tanto, las cantidades de estos dos iones que entran en los túbulos son casi iguales y se combinan entre ellos para formar CO_2 y H_2O . Por eso se dice que, en los túbulos, el HCO_3^- y el H^+ se «titulan» normalmente entre sí.

El proceso de titulación no es muy exacto ya que hay habitualmente un ligero exceso de H^+ en los túbulos que se excreta en la orina. Este exceso de H^+ (unos 80 mEq/día) libera al organismo de los ácidos no volátiles producidos en el metabolismo. Como se verá más adelante, la mayoría de estos H^+ no se excreta en forma de iones H^+ libre, sino, más bien, combinados con otros amortiguadores urinarios, sobre todo fosfato y amoníaco.

Cuando hay un exceso de HCO_3^- sobre H^+ en la orina, como ocurre en la alcalosis metabólica, el exceso de HCO_3^- no puede reabsorberse; luego el exceso de HCO_3^- se queda en los túbulos y finalmente se excreta en la orina, lo que ayuda a corregir la alcalosis metabólica.

En la acidosis hay un exceso de H^+ sobre HCO_3^- , lo que da lugar a una reabsorción completa del HCO_3^- ; el exceso de H^+ pasa a la orina. El exceso de H^+ es amortiguado en los túbulos por el fosfato y el amoníaco y finalmente excretado en forma de sales. Por tanto, el mecanismo básico por el que los riñones corrigen tanto la acidosis como la alcalosis es la titulación incompleta del H^+ frente al HCO_3^- , lo que deja a uno u otro pasar a la orina y, por tanto, eliminarlo del líquido extracelular.

Secreción activa primaria de H^+ por las células intercaladas de la porción final de los túbulos distales y los túbulos colectores

A partir de la porción final de los túbulos distales y continuando por el resto del sistema tubular, el epitelio tubular secreta iones hidrógeno mediante un *transporte activo primario*. Las características de este transporte son distintas de las expuestas al estudiar el túbulo proximal, el asa de Henle y la porción proximal del túbulo distal.

En la figura 30-6 se muestra el mecanismo de secreción activa primaria del H^+ . Tiene lugar en la membrana luminal de la célula tubular, donde existe un transporte activo de iones hidrógeno que se produce gracias a una proteína específica, una *ATPasa transportadora de hidrógeno*. La energía necesaria para bombear los iones hidrógeno procede de la degradación del ATP en difosfato de adenosina.

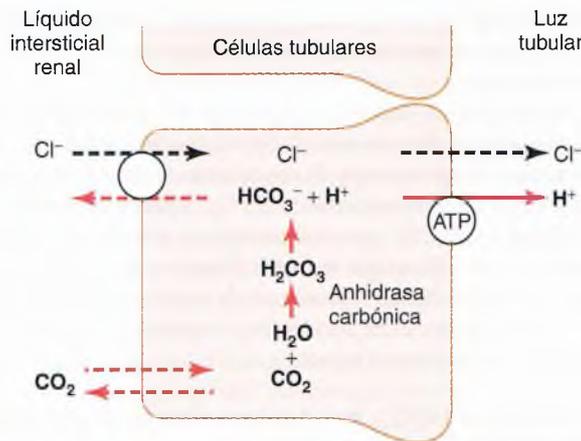


Figura 30-6 Secreción activa de H^+ a través de la membrana luminal de las células epiteliales intercaladas de la porción final del túbulo distal y el túbulo colector. Obsérvese que se absorbe un ion HCO_3^- por cada H^+ secretado, y que se secreta de forma pasiva un ion cloro con el H^+ .

La secreción activa primaria de H^+ se debe a tipos especiales de células llamadas *células intercaladas*, situadas en la porción final de los túbulos distales y en los túbulos colectores. La secreción de H^+ por estas células se hace en dos pasos: 1) el CO_2 disuelto en la célula se combina con H_2O para formar H_2CO_3 y 2) el H_2CO_3 se disocia en HCO_3^- que se reabsorben hacia la sangre y H^+ que se secretan hacia el túbulo gracias al mecanismo del hidrógeno-ATPasa. Por cada H^+ secretado se reabsorbe un HCO_3^- , proceso similar al de los túbulos proximales. La principal diferencia es que el H^+ se mueve a través de la membrana luminal mediante un bombeo activo de H^+ en lugar de hacerlo por un contratransporte, tal como sucede en las porciones más proximales de la nefrona.

Aunque la secreción de H^+ en la porción final del túbulo distal y en los túbulos colectores sólo representa un 5% de la cantidad total de H^+ secretada, se trata de un mecanismo importante para la formación de una orina con la máxima acidez. En los túbulos proximales, la concentración de H^+ sólo puede aumentar unas tres o cuatro veces, y el pH del líquido tubular puede reducirse a sólo 6,7, aunque este segmento de la nefrona excreta grandes cantidades de H^+ . Pero la concentración de H^+ puede aumentar en los túbulos colectores hasta 900 veces. Esto reduce el pH del líquido tubular hasta 4,5, el límite inferior de pH que pueden lograr unos riñones normales.

La combinación del exceso de H^+ con los amortiguadores de fosfato y amoníaco en el túbulo genera «nuevos» HCO_3^-

Cuando se secretan más H^+ al líquido tubular que HCO_3^- se ha filtrado, sólo una parte del exceso de H^+ puede excretarse en la forma iónica (H^+) por la orina. La razón es que el pH mínimo de la orina es de alrededor de 4,5, lo que corresponde a una concentración de H^+ de $10^{-4.5}$ mEq/l o 0,03 mEq/l. Por tanto, por cada litro de orina formada sólo pueden excretarse alrededor de 0,03 mEq de H^+ libres. Para excretar los 80 mEq de ácidos no volátiles formados diariamente en el

metabolismo, si los H^+ permanecieran libres en la solución, serían necesarios unos 2.667 l de orina.

La excreción de grandes cantidades de iones hidrógeno (en ocasiones incluso 500 mEq/día) por la orina se logra fundamentalmente combinando el H^+ con los amortiguadores presentes en el líquido tubular. Los más importantes son los amortiguadores fosfato y amoníaco. Otros sistemas amortiguadores más débiles, como urato y citrato, son mucho menos importantes.

Cuando los H^+ se titulan con bicarbonato en el líquido tubular, se produce una reabsorción de un HCO_3^- por cada H^+ secretado, como se explicó antes. Pero cuando existe un exceso de H^+ en la orina, se combina con otros amortiguadores distintos al del HCO_3^- , lo que lleva a la producción de nuevos HCO_3^- que también pueden pasar a la sangre. Por tanto, cuando hay un exceso de H^+ en el líquido extracelular, los riñones no sólo reabsorben todo el HCO_3^- filtrado, sino que también generan nuevo HCO_3^- , ayudando así a reponer el que se ha perdido a causa de la acidosis del líquido extracelular. En las dos secciones siguientes se expondrán los mecanismos por los que los amortiguadores de fosfato y de amoníaco contribuyen a generar nuevo bicarbonato.

El sistema amortiguador de fosfato transporta el exceso de H^+ en la orina y genera nuevo HCO_3^-

El sistema amortiguador de fosfato está compuesto de $HPO_4^{=}$ y $H_2PO_4^-$. Ambos se concentran en el líquido tubular gracias a que el agua normalmente se reabsorbe en mayor medida que el fosfato en los túbulos renales. Por tanto, aunque el fosfato no sea un amortiguador importante en el líquido extracelular, es mucho más eficaz en el líquido tubular.

Otro factor que acrecienta la importancia del fosfato como amortiguador tubular es el hecho de que la pK de este sistema es de alrededor de 6,8. En condiciones normales, la orina es ligeramente ácida, con un pH cercano a la pK del sistema amortiguador del fosfato. Por tanto, en los túbulos, este sistema funciona normalmente cerca del margen de pH más eficaz.

La figura 30-7 muestra la secuencia de acontecimientos por los que se excretan H^+ en combinación con el

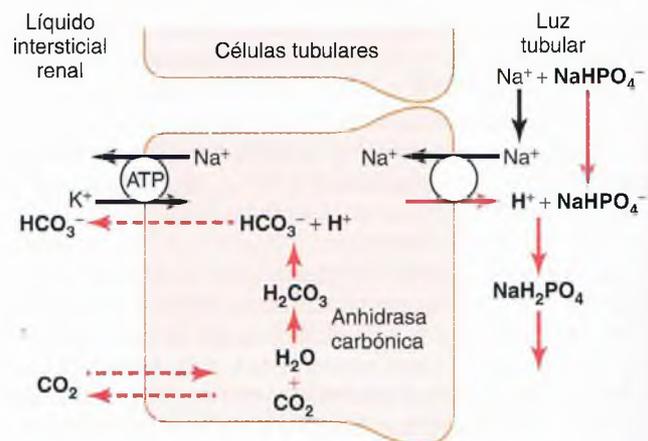


Figura 30-7 Amortiguación de iones hidrógeno secretados por el fosfato filtrado ($NaH_2PO_4^-$). Obsérvese que se devuelve un nuevo ion HCO_3^- a la sangre por cada $NaH_2PO_4^-$ que reacciona con un H^+ secretado.

amortiguador del fosfato y los mecanismos por los que se añade a la sangre nuevo HCO_3^- . El proceso de secreción de H^+ a los túbulos es idéntico al ya descrito. Mientras exista un exceso de HCO_3^- en el líquido tubular, la mayor parte del H^+ secretado se combinará con el HCO_3^- . Pero cuando todo el HCO_3^- ha sido ya reabsorbido y no hay más disponible para captar H^+ , el exceso de estos puede combinarse con el $\text{HPO}_4^{=}$ y con otros amortiguadores tubulares. Una vez que el H^+ se ha combinado con el $\text{HPO}_4^{=}$ para formar H_2PO_4^- , este se excreta en forma de sal (NaH_2PO_4), transportando con él el exceso de H^+ .

Existe una diferencia importante entre esta secuencia de excreción de H^+ respecto a la explicada antes. En este caso, el HCO_3^- generado por la célula tubular y que entra en la sangre peritubular representa una ganancia neta de HCO_3^- para la sangre, en lugar de una mera sustitución del HCO_3^- filtrado. *Por tanto, siempre que se secrete un H^+ en la luz tubular y se combine con un amortiguador distinto del HCO_3^- , el efecto neto es la adición de un nuevo HCO_3^- a la sangre.* Este es uno de los mecanismos por los que los riñones pueden reponer los depósitos de HCO_3^- del líquido extracelular.

En circunstancias normales, la mayor parte del fosfato filtrado se reabsorbe y sólo se dispone de alrededor de 30 a 40 mEq/día para amortiguar los H^+ . Por tanto, una gran parte de la amortiguación del exceso de H^+ del líquido tubular se hace mediante el sistema amortiguador del amoníaco.

Excreción del exceso de H^+ y generación de nuevo HCO_3^- mediante el sistema amortiguador del amoníaco

Un segundo sistema amortiguador especial del líquido tubular que tiene una importancia cuantitativa incluso superior a la del sistema amortiguador del fosfato está formado por el amoníaco (NH_3) y el ion amonio (NH_4^+). Los iones amonio se sintetizan a partir de la glutamina, que procede sobre todo del metabolismo de los aminoácidos en el hígado. La glutamina que llega a los riñones es transportada a las células epiteliales de los túbulos proximales, la rama ascendente gruesa del asa de Henle y los túbulos distales (fig. 30-8). Una vez dentro de la célula, cada molécula de glutamina se metaboliza a través de una serie de reacciones para formar al final dos iones NH_4^+ y dos HCO_3^- . El NH_4^+ se secreta hacia la luz tubular mediante un mecanismo de contratraste que lo intercambia por sodio, que es reabsorbido. El HCO_3^- es transportado a través de la membrana basolateral, junto al Na^+ reabsorbido, al líquido intersticial y es captado por los capilares peritubulares. Por tanto, por cada molécula de glutamina metabolizada en los túbulos proximales se secretan dos iones NH_4^+ en la orina y se reabsorben dos HCO_3^- hacia la sangre. *El HCO_3^- generado por este proceso corresponde a bicarbonato nuevo.*

En los túbulos colectores, la adición de NH_4^+ al líquido tubular se produce por un mecanismo distinto (fig. 30-9). Aquí, el H^+ es secretado por la membrana tubular a la luz, donde se combina con NH_3 para formar NH_4^+ , que se excreta. Los conductos colectores son permeables al NH_3 , que se puede difundir fácilmente hacia la luz tubular. Sin embargo, la membrana luminal de esta porción de los túbulos es mucho menos permeable al NH_4^+ , por lo que, una vez que el hidrógeno ha reaccionado con el NH_3 para formar

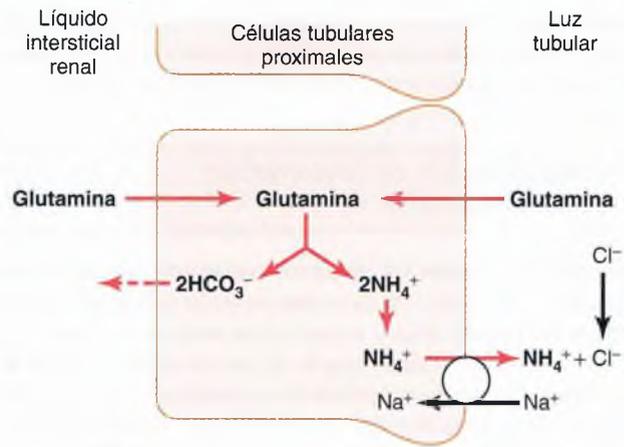


Figura 30-8 Producción y secreción de ion amonio (NH_4^+) por las células tubulares proximales. La glutamina se metaboliza en la célula dando lugar a NH_4^+ y bicarbonato. El NH_4^+ se secreta en la luz mediante un intercambiador sodio- NH_4^+ . Por cada molécula de glutamina metabolizada se producen y secretan dos NH_4^+ y se devuelven a la sangre dos HCO_3^- .

NH_4^+ , este queda atrapado en las luces tubulares y es eliminado por la orina. *Por cada NH_4^+ excretado, se genera un nuevo HCO_3^- que se añade a la sangre.*

La acidosis crónica aumenta la excreción de NH_4^+ . Una de las características más importantes del sistema amortiguador de amoníaco-amonio es que está sujeto a un control fisiológico. El aumento de la concentración de H^+ en el líquido extracelular estimula el metabolismo renal de la glutamina y, por tanto, aumenta la formación de NH_4^+ y de nuevo HCO_3^- para usarlo en la amortiguación del H^+ ; una reducción en la concentración de H^+ tiene el efecto opuesto.

En *condiciones normales*, la cantidad de H^+ eliminados por el sistema amortiguador de amoníaco representa alrededor del 50% del ácido excretado y el 50% del HCO_3^- nuevo generado por los riñones. Sin embargo, en la *acidosis crónica*, la excreción de NH_4^+ aumenta mucho, pudiendo alcanzar cifras de incluso 500 mEq/día. *Por tanto, el mecanismo dominante de*

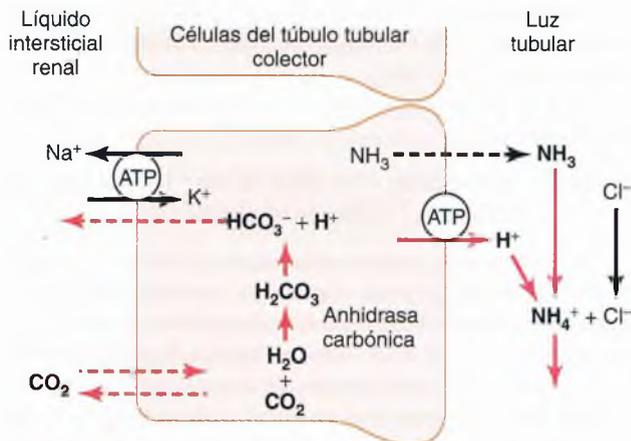


Figura 30-9 Amortiguación de la secreción de ion hidrógeno por el amonio (NH_3) en los túbulos colectores. El amonio se difunde hacia la luz tubular, donde reacciona con los H^+ secretados para formar NH_4^+ , que después se excreta. Por cada NH_4^+ excretado se forma un nuevo HCO_3^- en las células tubulares que vuelve a la sangre.

eliminación de ácido en la acidosis crónica es la excreción de NH_4^+ . Este mecanismo es también el más importante para generar nuevo bicarbonato en estas circunstancias.

Cuantificación de la excreción acidobásica renal

Teniendo en cuenta los principios expuestos antes podemos cuantificar la excreción renal neta de ácido o la adición o eliminación neta de HCO_3^- a partir de la sangre como sigue.

La *excreción de bicarbonato* se calcula como la diuresis multiplicada por la concentración urinaria de HCO_3^- . Esta cifra indica la rapidez con que los riñones eliminan HCO_3^- de la sangre (que es la misma con que se añaden H^+ a la sangre). En la alcalosis, la pérdida de HCO_3^- ayuda a normalizar el pH plasmático.

La *cantidad de HCO_3^- nuevo añadido a la sangre* en cualquier momento dado es igual a la cantidad de H^+ secretados que acaban siendo amortiguados en las luces tubulares por sistemas distintos al del bicarbonato. Como ya se ha explicado, las fuentes principales de amortiguadores urinarios distintos del de bicarbonato son el NH_4^+ y el fosfato. Por tanto, la cantidad de HCO_3^- añadida a la sangre (y de H^+ excretados a través del NH_4^+) se calcula midiendo la excreción de NH_4^+ (flujo de orina multiplicado por la concentración urinaria de NH_4^+).

El resto del amortiguador distinto del bicarbonato y del NH_4^+ excretado en la orina se mide determinando un valor conocido como *acidez titulable*. La cantidad de ácido titulable se mide titulando la orina con una base fuerte como NaOH hasta un pH de 7,4 que es el pH normal del plasma y del filtrado glomerular. La titulación invierte los acontecimientos que han tenido lugar en las luces tubulares cuando el líquido tubular fue titulado por los H^+ secretados. Por tanto, el número de miliequivalentes de NaOH necesarios para que el pH de la orina vuelva a 7,4 es igual al número de miliequivalentes de H^+ añadidos al líquido tubular que se han combinado con el amortiguador de fosfato y con otros amortiguadores orgánicos. El ácido titulable medido no incluye los H^+ asociados a NH_4^+ porque la pK de la reacción amoníaco-amonio es de 9,2 y la titulación con NaOH hasta un pH de 7,4 no elimina el H^+ del NH_4^+ .

Es decir, es posible valorar la *excreción neta de ácido* por los riñones como:

Excreción neta de ácido = Excreción de NH_4^+ + Ácido urinario titulable – Excreción de bicarbonato

La razón por la que se resta la excreción de HCO_3^- es que la pérdida de HCO_3^- es la misma que la cantidad de H^+ ganada por la sangre. Para mantener el equilibrio acidobásico, la excreción neta de ácido debe ser igual a la producción de ácidos no volátiles en el cuerpo. En la acidosis, la excreción neta de ácido aumenta mucho, sobre todo debido al incremento en la excreción de NH_4^+ , lo que permite extraer ácido de la sangre. La excreción neta de ácido es también igual a la adición neta de HCO_3^- a la sangre. *Por tanto, en la acidosis, a medida que se excreta una mayor cantidad de NH_4^+ y de ácido titulable por la orina, se produce una adición neta de bicarbonato a la sangre.*

En la alcalosis, el ácido titulable y la excreción de NH_4^+ se reducen a 0, mientras que aumenta la excreción de HCO_3^- . *Luego, en la alcalosis, la secreción neta de ácido es negativa.* Esto significa que hay una pérdida neta de HCO_3^- de la sangre (lo que es lo mismo que añadir H^+ a la sangre) y que los riñones no generan nuevo HCO_3^- .

Regulación de la secreción tubular renal del H^+

Como se expuso antes, es necesaria la secreción de H^+ por el epitelio tubular para la reabsorción de HCO_3^- y la generación de HCO_3^- nuevo asociada a la formación de ácido titulable. Luego la secreción de H^+ debe regularse cuidadosamente para que los riñones ejerzan sus funciones de homeostasis acidobásica. En condiciones normales, los túbulos renales deben secretar al menos suficiente H^+ para reabsorber casi todo el HCO_3^- que se filtra, y debe dejarse suficiente H^+ para que se excrete como ácido titulable o NH_4^+ para eliminar del cuerpo los ácidos no volátiles producidos cada día en el metabolismo.

En la alcalosis, la secreción tubular de H^+ se reduce a un nivel que es demasiado bajo para reabsorber completamente el HCO_3^- , lo que capacita a los riñones para aumentar la excreción de HCO_3^- . En esta situación, el ácido titulable y el amoníaco no se excretan porque no hay un exceso de H^+ disponible para combinarse con amortiguadores diferentes al bicarbonato; luego no se añade HCO_3^- nuevo en la orina en la alcalosis. Durante la acidosis, la secreción tubular de H^+ aumenta lo suficiente para reabsorber todo el HCO_3^- filtrado y todavía dejar suficiente H^+ para excretar grandes cantidades de NH_4^+ y ácido titulable, lo que contribuye con grandes cantidades de HCO_3^- nuevo al líquido extracelular total. *Los estímulos más importantes para aumentar la secreción de H^+ en los túbulos en la acidosis son: 1) el aumento de la PCO_2 del líquido extracelular en acidosis respiratoria y 2) el aumento de la concentración de H^+ del líquido extracelular (reducción del pH) en acidosis respiratoria o metabólica.*

Las células tubulares responden directamente a un aumento de la PCO_2 en la sangre, como ocurre en la acidosis respiratoria, con un aumento de la secreción de H^+ como sigue. El aumento de la PCO_2 eleva la PCO_2 de las células tubulares, lo que hace que estas formen H^+ y, esto a su vez, estimula la secreción de H^+ . El segundo factor que estimula la secreción de H^+ es un aumento de la concentración de H^+ en el líquido extracelular (reducción del pH).

Un factor especial que aumenta la secreción de H^+ en algunas condiciones patológicas es la secreción excesiva de aldosterona. La aldosterona estimula la secreción de H^+ en las células intercaladas del conducto colector. Luego la secreción excesiva de aldosterona, como ocurre en el síndrome de Conn, puede dar lugar a una secreción excesiva de H^+ al líquido tubular y, en consecuencia, aumenta la cantidad de HCO_3^- añadido de nuevo a la sangre. Esto suele producir una alcalosis en los pacientes con una secreción excesiva de aldosterona.

Las células tubulares suelen responder a una reducción en la concentración de H^+ (alcalosis) reduciendo la secreción de H^+ . La menor secreción de H^+ se debe a una reducción de la PCO_2 extracelular como ocurre en la alcalosis respiratoria o a

Tabla 30-2 Factores que aumentan o reducen la secreción de H⁺ y la reabsorción de HCO₃⁻ en los túbulos renales

Aumentan la secreción de H ⁺ y la reabsorción de HCO ₃ ⁻	Reducen la secreción de H ⁺ y la reabsorción de HCO ₃ ⁻
↑ P _{CO₂}	↓ P _{CO₂}
↑ H ⁺ , ↓ HCO ₃ ⁻	↓ H ⁺ , ↑ HCO ₃ ⁻
↓ Volumen de líquido extracelular	↑ Volumen de líquido extracelular
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
↑ Aldosterona	↓ Aldosterona
Hipopotasemia	Hiperpotasemia

un descenso de la propia concentración de H⁺, como ocurre en las alcalosis metabólica y respiratoria.

La tabla 30-2 resume los principales factores que influyen en la secreción de H⁺ y en la reabsorción de HCO₃⁻. Algunos de ellos no se relacionan directamente con la regulación del equilibrio acidobásico. Por ejemplo, la secreción de H⁺ está acoplada a la reabsorción de Na⁺ por el intercambiador Na⁺-H⁺ situado en el túbulo proximal y en el asa ascendente gruesa de Henle. Luego los factores que estimulan la reabsorción de Na⁺, como una reducción del volumen de líquido extracelular, también pueden de forma secundaria aumentar la secreción de H⁺.

La reducción del volumen del líquido extracelular estimula la reabsorción de sodio en los túbulos renales y aumenta la secreción de H⁺ y la reabsorción de HCO₃⁻ a través de múltiples mecanismos como 1) el aumento de la concentración de angiotensina II, que estimula directamente la actividad del intercambiador Na⁺-H⁺ en los túbulos renales, y 2) el aumento de las concentraciones de aldosterona, que estimula la secreción de H⁺ por las células intercaladas de los túbulos colectores corticales. Luego la pérdida de volumen de líquido extracelular tiende a causar una alcalosis debido a una secreción excesiva de H⁺ y una reabsorción de HCO₃⁻.

Los cambios en la concentración plasmática de potasio pueden influir también en la secreción de H⁺, de manera que la hipopotasemia estimula la secreción de H⁺ en el túbulo proximal y la hiperpotasemia la inhibe. Una concentración plasmática reducida de potasio tiende a aumentar la concentración de H⁺ en las células tubulares renales. Esto estimula a su vez la secreción de H⁺ y la reabsorción de HCO₃⁻ y provoca una alcalosis. La hiperpotasemia reduce la secreción de H⁺ y la reabsorción de HCO₃⁻ y tiende a provocar una acidosis.

Corrección renal de la acidosis: aumento de la excreción de H⁺ y adición de HCO₃⁻ al líquido extracelular

Ahora que hemos descrito los mecanismos por los que los riñones secretan H⁺ y reabsorben HCO₃⁻, podemos explicar cómo los riñones reajustan el pH del líquido extracelular cuando se hace anormal.

Remitiéndonos a la ecuación 8, la ecuación de Henderson-Hasselbalch, podemos ver que la acidosis aparece cuando

el cociente entre HCO₃⁻ y CO₂ en el líquido extracelular se reduce, lo que disminuye el pH. Si este cociente disminuye debido a una reducción del HCO₃⁻, la acidosis se denomina *acidosis metabólica*. Si el pH se reduce por un aumento de la P_{CO₂}, la acidosis se denomina *acidosis respiratoria*.

La acidosis reduce el cociente HCO₃⁻/H⁺ en el líquido tubular renal

Las acidosis respiratoria y metabólica reducen el cociente HCO₃⁻/H⁺ en el líquido tubular renal. Debido a ello hay un exceso de H⁺ en los túbulos renales que da lugar a una reabsorción completa del HCO₃⁻ y todavía deja H⁺ adicional disponible para combinarse con los amortiguadores urinarios NH₄⁺ y HPO₄²⁻. Luego, en la acidosis, los riñones reabsorben todo el HCO₃⁻ filtrado y contribuyen con HCO₃⁻ nuevo mediante la formación de NH₄⁺ y ácido titulable.

En la acidosis metabólica se produce un exceso de H⁺ sobre HCO₃⁻ en el líquido tubular sobre todo debido a una menor filtración de HCO₃⁻. Esta menor filtración de HCO₃⁻ se debe sobre todo a una menor concentración de HCO₃⁻ en el líquido extracelular.

En la acidosis respiratoria, el exceso de H⁺ presente en el líquido tubular se debe sobre todo al aumento de la P_{CO₂} en el líquido extracelular, lo que estimula la secreción de H⁺.

Como se expuso antes, en la acidosis crónica, ya sea respiratoria o metabólica, aumenta la producción de NH₄⁺, lo que contribuye más a la excreción de H⁺ y a la adición de HCO₃⁻ nuevo al líquido extracelular. En la acidosis crónica grave pueden excretarse hasta 500 mEq/día de H⁺ en la orina, sobre todo en forma de NH₄⁺; esto contribuye a su vez hasta a 500 mEq/día de HCO₃⁻ nuevo que se añaden a la sangre.

De este modo, en la acidosis crónica la mayor secreción tubular de H⁺ ayuda a eliminar el exceso de H⁺ del cuerpo y a aumentar la cantidad de HCO₃⁻ en el líquido extracelular. Esto incrementa la parte HCO₃⁻ del sistema de amortiguación del bicarbonato, lo que según la ecuación de Henderson-Hasselbalch ayuda a elevar el pH extracelular y a corregir la acidosis. Si la acidosis es de origen metabólico, la compensación pulmonar adicional reduce la P_{CO₂}, lo que también ayuda a corregir la acidosis.

La tabla 30-3 resume las características asociadas a las acidosis respiratoria y metabólica, así como las alcalosis respiratoria y metabólica, que se exponen en la siguiente sección. Obsérvese que en la *acidosis respiratoria* hay una reducción adicional del pH, un aumento de la concentración de H⁺ en el líquido extracelular y un incremento de la P_{CO₂}, que es la causa inicial de la acidosis. *La respuesta compensadora es un aumento del HCO₃⁻ plasmático, debido a la adición de nuevo HCO₃⁻ al líquido extracelular por los riñones.* El aumento del HCO₃⁻ ayuda a compensar el incremento de la P_{CO₂}, lo que normaliza el pH plasmático.

En la *acidosis metabólica* hay también una reducción del pH y un aumento de la concentración de H⁺ en el líquido extracelular. Pero en este caso la anomalía primaria está en la reducción del HCO₃⁻ plasmático. *Las compensaciones primarias son el aumento de la ventilación, lo que reduce la P_{CO₂}, y la compensación renal, que, añadiendo nuevo HCO₃⁻ al líquido extracelular, ayuda a minimizar la reducción inicial de la concentración de HCO₃⁻ en el líquido extracelular.*

Tabla 30-3 Características de los trastornos acidobásicos primarios

	pH	H ⁺	Pco ₂	HCO ₃ ⁻
Normal	7,4	40 mEq/l	40 mmHg	24 mEq/l
Acidosis respiratoria	↓	↑	↑↑	↑
Alcalosis respiratoria	↑	↓	↓↓	↓
Acidosis metabólica	↓	↑	↓	↓↓
Alcalosis metabólica	↑	↓	↑	↑↑

Los acontecimientos primarios están indicados por las flechas dobles (↑↑ o ↓↓). Obsérvese que los trastornos acidobásicos empiezan con un aumento o reducción de la Pco₂, mientras que los trastornos metabólicos los inicia un aumento o reducción del HCO₃⁻.

Corrección renal de la alcalosis: menor secreción tubular de H⁺ y mayor excreción de HCO₃⁻

Las respuestas compensadoras a la alcalosis son básicamente opuestas a las que tienen lugar en la acidosis. En la alcalosis, la relación entre el HCO₃⁻ y el CO₂ en el líquido extracelular aumenta, lo que eleva el pH (una reducción de la concentración de H⁺), como es evidente a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

La alcalosis aumenta el cociente HCO₃⁻/H⁺ en el líquido tubular renal

Ya se deba la alcalosis a anomalías respiratorias o metabólicas, todavía hay un incremento del cociente HCO₃⁻/H⁺ en el líquido tubular renal. El efecto neto de esto es un exceso de HCO₃⁻ que no pueden reabsorber los túbulos y, por tanto, se pierde en la orina. De este modo, en la alcalosis el HCO₃⁻ se extrae del líquido extracelular mediante excreción renal, lo que tiene el mismo efecto que añadir H⁺ al líquido extracelular. Esto ayuda a normalizar la concentración de H⁺ y el pH.

La tabla 30-3 muestra las características generales de la alcalosis respiratoria y metabólica. En la *alcalosis respiratoria* hay un aumento del pH del líquido extracelular y una reducción de la concentración de H⁺. *La causa de la alcalosis es una reducción de la Pco₂ plasmática debida a una hiperventilación.* La reducción de la Pco₂ conduce entonces a una reducción de la secreción de H⁺ por los túbulos renales. La reducción en la secreción de H⁺ disminuye la cantidad de H⁺ en el líquido tubular renal. En consecuencia no queda suficiente H⁺ para reaccionar con todo el HCO₃⁻ que se ha filtrado. Luego el HCO₃⁻ que no puede reaccionar con el H⁺ no se reabsorbe y se excreta en la orina. Esto reduce la concentración plasmática de HCO₃⁻ y corrige la alcalosis. *Luego la respuesta compensadora a una reducción primaria de la Pco₂ en la alcalosis respiratoria es una reducción de la concentración plasmática de HCO₃⁻ debida a un aumento de la excreción renal de HCO₃⁻.*

En la *alcalosis metabólica* hay un aumento del pH plasmático y una reducción de la concentración de H⁺. *Pero la causa de la alcalosis metabólica es un aumento de la concentración de HCO₃⁻ en el líquido extracelular.* Esto se compensa en parte con una reducción de la frecuencia respiratoria, que aumenta la Pco₂ y ayuda a normalizar el pH del líquido extracelular. Además, el aumento de la concentración del

HCO₃⁻ en el líquido extracelular provoca un aumento de la carga filtrada de HCO₃⁻, lo que a su vez hace que secrete un exceso de HCO₃⁻ respecto a H⁺ en el líquido tubular renal. El exceso de HCO₃⁻ en el líquido tubular no se reabsorbe porque no hay H⁺ que reaccione con él, y se excreta en la orina. *En la alcalosis metabólica, las compensaciones principales son una reducción de la ventilación, lo que eleva la Pco₂ y un aumento de la excreción renal de HCO₃⁻, lo que ayuda a compensar el aumento inicial de la concentración de HCO₃⁻ en el líquido extracelular.*

Causas clínicas de los trastornos acidobásicos

La acidosis respiratoria se debe a una reducción de la ventilación y a un aumento de la Pco₂

De la exposición previa resulta obvio que cualquier factor que aumente la ventilación pulmonar incrementa también la Pco₂ del líquido extracelular. Esto aumenta la concentración de H₂CO₃ y de H⁺, lo que provoca una acidosis. Debido a que la acidosis se debe a una alteración respiratoria, se denomina *acidosis respiratoria*.

La acidosis respiratoria puede deberse a trastornos patológicos que pueden dañar los centros respiratorios o reducir la capacidad de los pulmones de eliminar el CO₂. Por ejemplo, la lesión del centro respiratorio situado en el bulbo puede dar lugar a una acidosis respiratoria. Además, la obstrucción de las vías respiratorias, la neumonía, el enfisema o la reducción del área superficial de la membrana pulmonar, así como cualquier factor que interfiera con el intercambio de gases entre la sangre y el aire alveolar, pueden provocar una acidosis respiratoria.

En la acidosis respiratoria, las respuestas compensadoras disponibles son: 1) los amortiguadores de los líquidos corporales y 2) los riñones, que necesitan varios días para compensar el trastorno.

La alcalosis respiratoria se debe a un aumento de la ventilación y una reducción de la Pco₂

La alcalosis respiratoria se debe a una ventilación excesiva de los pulmones. Esto raramente se debe a un trastorno patológico físico. Pero una psiconeurosis puede en ocasiones provocar una respiración excesiva hasta el punto de que una persona se haga alcalótica.

Se produce un tipo patológico de alcalosis respiratoria cuando una persona asciende a altitudes elevadas. El bajo contenido en oxígeno del aire estimula la respiración, lo que hace que se pierda CO₂ y aparezca una alcalosis respiratoria leve. De nuevo, las principales formas de compensación son los amortiguadores químicos de los líquidos corporales y la capacidad de los riñones de aumentar la excreción de HCO₃⁻.

La acidosis metabólica se debe a una reducción de la concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular

El término *acidosis metabólica* se refiere a todos los otros tipos de acidosis además de la causada por un exceso de CO_2 en los líquidos corporales. La acidosis metabólica puede deberse a varias causas generales: 1) la imposibilidad de los riñones de excretar los ácidos metabólicos formados normalmente en el cuerpo; 2) la formación de cantidades excesivas de ácidos metabólicos en el cuerpo; 3) la adición de ácidos metabólicos en el cuerpo por la ingestión o infusión de ácidos, y 4) la pérdida de bases de los líquidos corporales, lo que tiene el mismo efecto que añadir un ácido a los líquidos corporales. Algunos trastornos específicos que provocan una acidosis metabólica son los siguientes.

Acidosis tubular renal. Este tipo de acidosis se debe a un defecto en la secreción renal de H^+ , la reabsorción de HCO_3^- o ambas. Estos trastornos son generalmente de dos tipos: 1) alteración en la reabsorción tubular de HCO_3^- en la orina, o 2) incapacidad del mecanismo secretor tubular de H^+ para establecer una orina ácida normal, lo que da lugar a la excreción de una orina alcalina. En estos casos se excretan cantidades inadecuadas de ácido y NH_4^+ titulables, de manera que hay una acumulación neta de ácido en los líquidos corporales. Algunas causas de acidosis renal son la insuficiencia renal crónica, la secreción insuficiente de aldosterona (enfermedad de Addison) y varios trastornos hereditarios y adquiridos que deterioran la función tubular, como el síndrome de Fanconi (v. capítulo 31).

Diarrea. La diarrea grave es la causa más frecuente de acidosis metabólica. *La causa de esta acidosis es la pérdida de grandes cantidades de bicarbonato de sodio por las heces.* Las secreciones digestivas contienen normalmente grandes cantidades de bicarbonato, y la diarrea da lugar a una pérdida de HCO_3^- , lo que tiene el mismo efecto que perder grandes cantidades de bicarbonato por la orina. Esta forma de acidosis metabólica puede ser particularmente importante y puede provocar la muerte, en especial en los niños pequeños.

Vómito del contenido intestinal. El vómito del contenido gástrico únicamente provocaría una pérdida de ácido y una tendencia a la alcalosis porque las secreciones gástricas son muy ácidas. Pero vomitar grandes cantidades de contenido más distales del aparato digestivo, hecho que ocurre a veces, produce pérdidas de bicarbonato y una acidosis metabólica de la misma forma que la diarrea provoca una acidosis.

Diabetes mellitus. La diabetes mellitus se debe a la falta de secreción de insulina por el páncreas (diabetes del tipo I) o a una secreción insuficiente de insulina que compense la menor sensibilidad a los efectos de la insulina (diabetes del tipo II). Sin suficiente insulina, el metabolismo no puede utilizar normalmente la glucosa. En cambio, parte de la grasa se metaboliza en ácido acetoacético, y este es metabolizado en los tejidos para obtener energía en lugar de la glucosa. En la diabetes mellitus grave, las concentraciones sanguíneas de ácido acetoacético pueden elevarse mucho y provocar una acidosis metabólica grave. Para intentar compensar esta acidosis se excretan grandes cantidades de ácido en la orina, a veces hasta 500 mmol/día.

Ingestión de ácidos. Raramente se ingieren grandes cantidades de ácidos en los alimentos normales. Pero puede aparecer una acidosis metabólica grave en ocasiones por la ingestión de ciertos tóxicos ácidos. Algunos de ellos son el ácido acetilsalicílico y el alcohol metílico (que forma ácido fórmico cuando se metaboliza).

Insuficiencia renal crónica. Cuando la función renal se reduce de forma acentuada se acumulan aniones de ácidos débiles en los líquidos corporales que los riñones no excretan. Además, la menor tasa de filtración glomerular reduce la excreción de fosfatos y NH_4^+ , lo que reduce la cantidad de HCO_3^- añadido

de nuevo a los líquidos corporales. De este modo la insuficiencia renal crónica puede asociarse a una acidosis metabólica grave.

La alcalosis metabólica se debe a un aumento de la concentración de HCO_3^- en el líquido extracelular

Cuando hay una retención excesiva de HCO_3^- o una pérdida de H^+ del cuerpo se produce una alcalosis metabólica. La alcalosis metabólica no es tan común como la acidosis metabólica, pero a continuación se ofrecen algunas causas de alcalosis metabólica.

Administración de diuréticos (excepto los inhibidores de la anhidrasa carbónica). Todos los diuréticos aumentan el flujo de líquido a lo largo de los túbulos, lo que aumenta habitualmente el flujo en los túbulos distales y colectores. Esto aumenta la reabsorción de Na^+ en estas partes de la nefrona. Debido a que la reabsorción del sodio se acopla aquí a la secreción de H^+ , la mayor reabsorción de sodio aumenta también la secreción de H^+ y aumenta la reabsorción de bicarbonato. Estos cambios conducen al desarrollo de la alcalosis, que se caracteriza por un aumento de la concentración de bicarbonato en el líquido extracelular.

Exceso de aldosterona. Cuando las glándulas suprarrenales secretan grandes cantidades de aldosterona aparece una alcalosis metabólica leve. Como se comentó antes, la aldosterona favorece una reabsorción extensa de Na^+ en los túbulos distales y colectores y al mismo tiempo estimula la secreción de H^+ en las células intercaladas de los túbulos colectores. La mayor secreción de H^+ aumenta su excreción renal y, por tanto, produce una alcalosis metabólica.

Vómito del contenido gástrico. El vómito del contenido gástrico, desprovisto de contenido de la porción distal del aparato digestivo, provoca una pérdida del HCl secretado por la mucosa gástrica. El resultado neto es una pérdida de ácido del líquido extracelular y la aparición de una alcalosis metabólica. Este tipo de alcalosis aparece especialmente en recién nacidos con una obstrucción pilórica debida a los músculos hipertrofiados del esfínter pilórico.

Ingestión de fármacos alcalinos. Una causa común de alcalosis metabólica es la ingestión de fármacos alcalinos, como el bicarbonato de sodio, para el tratamiento de la gastritis o de la úlcera péptica.

Tratamiento de la acidosis o de la alcalosis

El mejor tratamiento de la acidosis o de la alcalosis es corregir el trastorno que causó la anomalía. Esto es a menudo difícil, en especial en las enfermedades crónicas que deterioran la función pulmonar o renal. En estas circunstancias pueden usarse varias sustancias para neutralizar el exceso de ácido o base en el líquido extracelular.

Para neutralizar el exceso de ácido pueden ingerirse grandes cantidades de *bicarbonato de sodio*. El bicarbonato de sodio se absorbe en el aparato digestivo y pasa a la sangre, lo que aumenta la porción HCO_3^- del sistema amortiguador del bicarbonato y normaliza, por tanto, el pH. El bicarbonato de sodio también puede infundirse por vía intravenosa, pero debido a los efectos fisiológicos potencialmente lesivos de este tratamiento, suelen usarse otras sustancias en su lugar, como el *lactato de sodio* y el *gluconato de sodio*. Las porciones lactato y gluconato de las moléculas las metaboliza el cuerpo, dejando el sodio en el líquido extracelular en forma de bicarbonato de sodio y aumentando así el pH del líquido para su normalización.

Para el tratamiento de la alcalosis puede administrarse *cloruro de amoníaco* por vía oral. Cuando este compuesto se absorbe hacia la sangre, el hígado convierte la porción amoníaco

en urea. Esta reacción libera HCl, que reacciona de inmediato con los amortiguadores de los líquidos corporales para desviar la concentración de H^+ en la dirección ácida. El cloruro de amoníaco se infunde a veces por vía intravenosa, pero el NH_4^+ es muy tóxico y por ello puede ser peligroso. Otra sustancia usada en ocasiones es el *monoclorhidrato de lisina*.

Medidas y análisis clínicos de los trastornos acidobásicos

El tratamiento adecuado de los trastornos acidobásicos requiere un diagnóstico adecuado. Los trastornos acidobásicos simples descriptos antes pueden diagnosticarse analizando tres medidas en una muestra de sangre arterial: el pH, la concentración plasmática de bicarbonato y la PCO_2 .

El diagnóstico de los trastornos acidobásicos simples se hace en varios pasos, como se muestra en la figura 30-10. Examinado el pH podemos determinar si el trastorno es una acidosis o una alcalosis. Un pH menor de 7,4 indica una acidosis, mientras que un pH mayor que 7,4 indica una alcalosis.

El segundo paso es examinar la PCO_2 y la concentración plasmática de HCO_3^- . El valor normal de la PCO_2 es de unos 40 mmHg, y el del HCO_3^- de 24 mEq/l. Si el trastorno se caracteriza como una acidosis y la PCO_2 en el plasma aumenta, la acidosis debe tener un componente respiratorio. Tras una compensación renal, la concentración plasmática de HCO_3^- en la acidosis respiratoria debería tender a aumentar por encima de lo normal. *Luego los valores esperados para una acidosis respiratoria simple serían un pH plasmático reducido, un incremento de la PCO_2 y un aumento de la concentración plasmática de HCO_3^- tras una compensación renal parcial.*

En la acidosis metabólica habría una reducción del pH plasmático. Pero en la acidosis metabólica, la anomalía primaria es una reducción de la concentración plasmática de HCO_3^- . Luego si un pH bajo se acompaña de una concentración baja de HCO_3^- , la acidosis tendrá un componente metabólico. En la acidosis metabólica simple, la PCO_2 se reduce por una compensación respiratoria parcial, al contrario que en la acidosis respiratoria, en la que aumenta la PCO_2 . *Luego en una acidosis metabólica simple esperaríamos encontrar un pH bajo, una concentración plasmática de HCO_3^- baja y una reducción de la PCO_2 tras una compensación respiratoria parcial.*

El método para clasificar los tipos de alcalosis conlleva los mismos pasos básicos. Primero, alcalosis implica que hay un aumento del pH plasmático. Si el aumento del pH se acompaña de una reducción de la PCO_2 , la alcalosis debe tener un componente respiratorio. Si el aumento del pH se acompaña de un aumento del HCO_3^- , la alcalosis debe tener un componente metabólico. *Luego en una alcalosis respiratoria simple sería de esperar encontrar un aumento del pH, una reducción de la PCO_2 y una disminución de la concentración de HCO_3^- en el plasma. En la alcalosis metabólica simple esperaríamos encontrar un aumento del pH, un aumento del HCO_3^- plasmático y un aumento de la PCO_2 .*

Trastornos acidobásicos complejos y uso del nomograma acidobásico para el diagnóstico

En algunos casos, los trastornos acidobásicos no se acompañan de respuestas compensadoras adecuadas. Cuando esto ocurre, la anomalía se denomina *trastorno acidobásico mixto*. Esto significa que hay dos o más causas subyacentes del trastorno acidobásico. Por ejemplo, un paciente con un pH bajo se clasificaría como acidótico. Si el trastorno fue de origen metabólico se acompañaría de un HCO_3^- plasmático bajo y, tras una compensación respiratoria adecuada, de una PCO_2 baja. Pero si el pH plasmático bajo

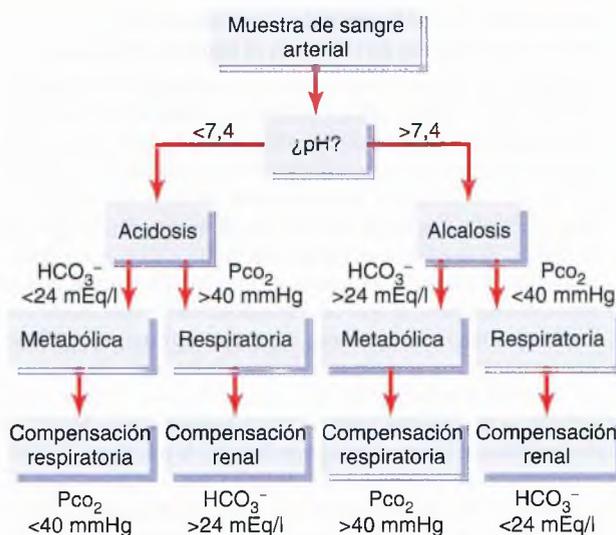


Figura 30-10 Análisis de los trastornos acidobásicos simples. Si las respuestas compensadoras son muy diferentes de las mostradas en la parte inferior de la figura, debemos sospechar un trastorno acidobásico mixto.

y la concentración baja de HCO_3^- se acompañan de un aumento de la PCO_2 , sospecharíamos que la acidosis tiene un componente respiratorio y uno metabólico. Luego este trastorno se clasificaría como una acidosis mixta. Esto podría ocurrir por ejemplo en un paciente con una pérdida digestiva aguda de HCO_3^- por una diarrea (acidosis metabólica) que tiene también un enfisema (acidosis respiratoria).

Una manera práctica de diagnosticar los trastornos acidobásicos es usar un nomograma acidobásico, como se muestra en la figura 30-11. El diagrama puede usarse para determinar el tipo de acidosis o alcalosis, así como su gravedad. En este diagrama acidobásico, los valores de pH, concentración de HCO_3^- y PCO_2 se entrecruzan de acuerdo con la ecuación de Henderson-Hasselbalch. El círculo central abierto muestra los valores normales y las desviaciones que pueden considerarse dentro de los límites normales. Las zonas sombreadas del diagrama muestran los límites de confianza del 95% para las compensaciones normales de los trastornos metabólicos y respiratorios simples.

Cuando se usa este diagrama debe suponerse que ha pasado suficiente tiempo para que se produzca una respuesta compensadora, que es de 6-12 h para las compensaciones ventilatorias en los trastornos metabólicos y de 3-5 días para las compensaciones metabólicas en los trastornos respiratorios primarios. Si un valor está dentro de la zona sombreada, esto indica que hay un trastorno acidobásico simple. Por el contrario, si los valores del pH, el bicarbonato y la PCO_2 se sitúan fuera de la zona sombreada, esto indica que puede haber un trastorno acidobásico mixto.

Es importante reconocer que un valor acidobásico situado dentro de la zona sombreada no *siempre* significa que hay un trastorno acidobásico simple. Con esta reserva en mente, los diagramas acidobásicos pueden usarse como un medio rápido de determinar el tipo específico y gravedad de un trastorno acidobásico.

Por ejemplo, supongamos que el plasma arterial de un paciente ofrece los siguientes valores: pH 7,3, concentración plasmática de HCO_3^- de 12,0 mEq/l y PCO_2 plasmática de 25 mmHg. Con estos valores podemos mirar el diagrama y encontrar que representan una acidosis metabólica simple, con una compensación respiratoria adecuada que reduce la PCO_2 desde su valor normal de 40 mmHg a 25 mmHg.

Un segundo ejemplo sería un paciente con los siguientes valores: pH 7,15, concentración plasmática de HCO_3^- 7 mEq/l y

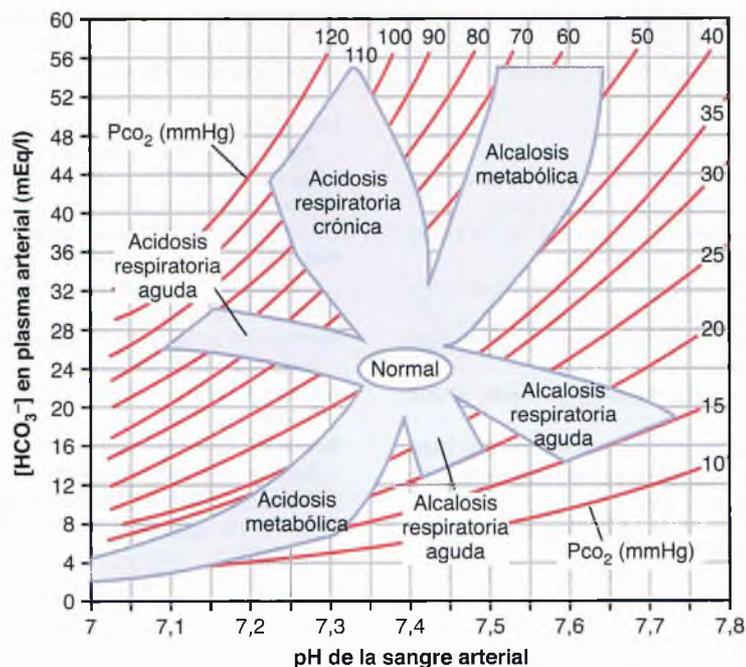


Figura 30-11 Nomograma acidobásico que muestra los valores del pH en la sangre arterial y de la P_{CO_2} y el HCO_3^- en el plasma. El círculo abierto central muestra los límites aproximados del estado acidobásico en las personas normales. Las zonas sombreadas en el nomograma muestran los límites aproximados para las compensaciones normales causadas por trastornos metabólicos y respiratorios sencillos. En los valores situados fuera de las zonas sombreadas debemos sospechar un trastorno acidobásico mixto. (Adaptado de Cogan MG, Rector FC Jr: Acid-Base Disorders in the Kidney, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)

P_{CO_2} plasmática de 50 mmHg. En este ejemplo, el paciente está acidótico y parece haber un componente metabólico porque la concentración plasmática de HCO_3^- es menor del valor normal de 24 mEq/l. Pero falta la compensación respiratoria que reduciría normalmente la P_{CO_2} , y la P_{CO_2} está ligeramente elevada sobre el valor normal de 40 mmHg. Esto es compatible con un trastorno acidobásico simple compuesto por una acidosis metabólica y un componente respiratorio.

El diagrama acidobásico sirve de método rápido de evaluar el tipo y gravedad de los trastornos que pueden estar contribuyendo a la anormalidad del pH, la P_{CO_2} y la concentración plasmática de bicarbonato. En la clínica, la anamnesis del paciente y otras observaciones clínicas proporcionan también pistas importantes sobre las causas y tratamiento de los trastornos acidobásicos.

Uso del hiato aniónico para diagnosticar los trastornos acidobásicos

Las concentraciones de aniones y cationes en el plasma deben ser iguales para mantener la neutralidad eléctrica. Luego no existe un «hiato aniónico» real en el plasma. Pero sólo se miden habitualmente ciertos aniones y cationes en el laboratorio clínico. El catión que se mide normalmente es el Na^+ y los aniones suelen ser el Cl^- y el HCO_3^- . El «hiato aniónico» (que es sólo un concepto diagnóstico) es la diferencia entre los aniones no medidos y los cationes no medidos y se calcula como

$$\text{Hiato aniónico plasmático} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] \\ = 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq/l}$$

El hiato aniónico aumentará si los aniones no medidos aumentan o los cationes no medidos disminuyen. Los cationes no medidos más importantes son el calcio, el magnesio y el potasio, y los principales aniones no medidos son la albúmina, el fosfato, el sulfato y otros aniones orgánicos. Los aniones no medidos suelen superar los cationes no medidos, y el hiato aniónico se sitúa entre 8 y 16 mEq/l.

El hiato aniónico plasmático se utiliza sobre todo para diagnosticar diferentes causas de acidosis metabólica. En la acidosis metabólica, el HCO_3^- plasmático se reduce. Si la concentración plasmática de sodio no cambia, la concentración de aniones (Cl^- o un anión no medido) debe aumentar para mantener la neutralidad eléctrica. Si el Cl^- plasmático aumenta en proporción con la reducción del HCO_3^- plasmático, el hiato aniónico permanecerá normal. Esto se denomina a menudo *acidosis metabólica hiperclorémica*.

Si la reducción del HCO_3^- plasmático no se acompaña de un aumento del Cl^- , debe haber concentraciones aumentadas de aniones no medidos y por tanto un incremento del hiato aniónico calculado. La acidosis metabólica causada por un exceso de ácidos no volátiles (junto al HCl), como el ácido láctico o los cetoácidos, se acompaña de un aumento del hiato aniónico plasmático porque la reducción del HCO_3^- no es acorde con el incremento del Cl^- . En la tabla 30-4 se muestran algunos ejemplos

Tabla 30-4 Acidosis metabólica asociada a un hiato aniónico plasmático normal o aumentado

Hiato aniónico aumentado (normocloremia)	Hiato aniónico normal (hipercloremia)
Diabetes mellitus (cetoacidosis)	Diarrea
Acidosis láctica	Acidosis tubular renal
Insuficiencia renal crónica	Inhibidores de la anhidrasa carbónica
Intoxicación por aspirina (ácido acetilsalicílico)	Enfermedad de Addison
Intoxicación por metanol	
Intoxicación por etilenglicol	
Emaciación	

© ELSEVIER Fotorreprografía sin autorización es un delito.

de acidosis metabólica asociada a un hiato aniónico normal o aumentado. Al calcular el hiato aniónico podemos estrechar algunas de las posibles causas de la acidosis metabólica.

Bibliografía

- Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F1, 2001.
- Alpern RJ: Renal acidification mechanisms. In Brenner BM, ed: *The Kidney*. ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 455-519.
- Breton S, Brown D: New insights into the regulation of V-ATPase-dependent proton secretion, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1, 2007.
- Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.
- Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses, *Physiology (Bethesda)* 22:202, 2007.
- Gennari FJ, Maddox DA: Renal regulation of acid-base homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2015-2054.
- Good DW: Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop, *Ann Rev Physiol* 56:623, 1994.
- Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, et al: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2171, 2002.
- Karet FE: Inherited distal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2178, 2002.
- Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:162, 2007.
- Laffey JC, Kavanagh BP: Hypocapnia, *N Engl J Med* 347:43, 2002.
- Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans, *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F811, 2003.
- Madias NE, Adrogué HJ: Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung, *Nephron Physiol* 93:61, 2003.
- Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology, *Kidney Int* 71:103, 2007.
- Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H⁺-ATPase, *Physiol Rev* 84:1263, 2004.
- Wesson DE, Alpern RJ, Seldin DW: Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*. ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2055-2072.
- White NH: Management of diabetic ketoacidosis, *Rev Endocr Metab Disord* 4:343, 2003.

Nefropatías y diuréticos



Los diuréticos y su mecanismo de acción

Un diurético es una sustancia que aumenta el volumen de orina como su nombre

implica. La mayoría de los diuréticos también aumentan la excreción urinaria de solutos, en especial de sodio y de cloro. De hecho, la mayoría de los solutos que se usan en la clínica actúan reduciendo la reabsorción de sodio en los túbulos, lo que provoca una natriuresis (aumento de la pérdida de sodio) y, por efecto de esta última, una diuresis (aumento de la pérdida de agua). Es decir, que en la mayoría de los casos, el aumento de la pérdida de agua es secundario a la inhibición de la reabsorción tubular de sodio, porque el sodio que permanece en los túbulos actúa mediante mecanismos osmóticos reduciendo la reabsorción de agua. Debido a que en la reabsorción tubular renal de muchos solutos, como el potasio, el cloro, el magnesio y el calcio, también influye de forma secundaria la reabsorción de sodio, muchos diuréticos aumentan también la pérdida renal de estos solutos.

El uso clínico más común de los diuréticos es reducir el volumen de líquido extracelular, en especial en enfermedades asociadas a edema e hipertensión. Como se comentó en el capítulo 25, la pérdida de sodio reduce sobre todo el volumen del líquido extracelular; luego los diuréticos suelen administrarse en trastornos clínicos en los que se ha expandido el volumen del líquido extracelular.

Algunos diuréticos pueden aumentar la diuresis más de 20 veces unos minutos después de su administración. Pero el efecto de la mayoría de los diuréticos sobre la pérdida renal de sal y agua desaparece en unos días (fig. 31-1). Esto se debe a la activación de otros mecanismos compensadores iniciados por la reducción del volumen del líquido extracelular. Por ejemplo, una reducción del volumen del líquido extracelular pueden reducir la presión arterial y el filtrado glomerular (FG) y aumentan la secreción de renina y la formación de angiotensina II; todas estas respuestas juntas anulan finalmente los efectos mantenidos del diurético sobre la diuresis. Luego, en situación estable, la diuresis se iguala a la ingestión, pero sólo tras producirse reducciones de la presión arterial y del volumen del líquido extracelular, lo que alivia la hipertensión o el edema que llevaron a usar los diuréticos al principio.

Los muchos diuréticos disponibles para uso clínico tienen diferentes mecanismos de acción y, por tanto, inhiben la reabsorción tubular en diferentes lugares a lo largo de la nefrona renal. En la tabla 31-1 se muestran las clases generales de diuréticos y sus mecanismos de acción.

Los diuréticos osmóticos reducen la reabsorción de agua al aumentar la presión osmótica del líquido tubular

La inyección en el torrente sanguíneo de sustancias que no se reabsorben fácilmente en los túbulos renales, como la urea, el manitol y la sacarosa, aumenta mucho la concentración de moléculas con actividad osmótica en los túbulos. La presión osmótica de estos solutos reduce mucho la reabsorción de agua, lo que da lugar al paso de una gran cantidad de líquido tubular hacia la orina.

También se forman grandes volúmenes de orina en ciertas enfermedades asociadas a un exceso de solutos que no se reabsorben del líquido tubular. Por ejemplo, cuando la glucemia aumenta mucho en la diabetes mellitus, la mayor carga filtrada de glucosa en los túbulos supera su capacidad de reabsorberla (es decir, supera el *transporte máximo* de la glucosa). Por encima de una concentración plasmática de glucosa de unos 250 mg/dl se reabsorbe poca glucosa extra en los túbulos; en cambio, el exceso de glucosa se queda en los túbulos, actúa como un diurético osmótico y provoca una pérdida rápida de líquido en la orina. En los pacientes con diabetes mellitus, la diuresis alta se equilibra con una ingestión alta de líquido debida a la activación del mecanismo de la sed.

Los diuréticos de «asa» reducen la reabsorción activa de sodio-cloro-potasio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle

Furosemida, *ácido etacrínico* y *bumetanida* son poderosos diuréticos que reducen la absorción activa en la rama ascendente gruesa del asa de Henle al bloquear el cotransportador 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio localizado en la membrana luminal de las células epiteliales. Los diuréticos de «asa» se encuentran entre los diuréticos más poderosos usados en la clínica.

Al bloquear el cotransporte activo de sodio-cloro-potasio en la membrana luminal del asa de Henle, los diuréticos de asa incrementan la pérdida urinaria de sodio, cloro, potasio y otros electrolitos, así como de agua, por dos razones:

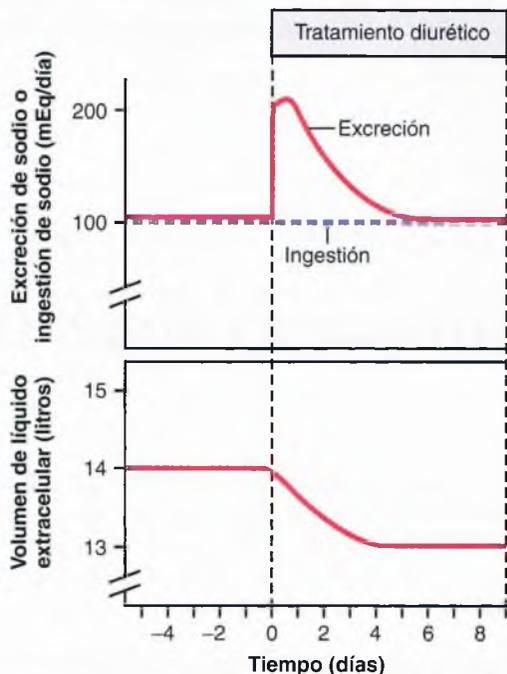


Figura 31-1 Excreción de sodio y volumen de líquido extracelular durante la administración de diuréticos. El aumento inmediato de la excreción de sodio se acompaña de una reducción del volumen de líquido extracelular. Si se mantiene constante la ingestión de sodio, mecanismos compensadores igualarán finalmente la excreción de sodio a su ingestión, lo que restablecerá el equilibrio del sodio.

1) aumentan mucho las cantidades de solutos que llegan a las partes distales de las nefronas, y estos actúan como sustancias osmóticas que impiden también la reabsorción de agua, y 2) la rotura del sistema multiplicador de contracorriente al reducir la absorción de iones desde el asa de Henle hacia el intersticio medular, lo que reduce la osmolaridad del líquido intersticial. Debido a este efecto, los diuréticos de asa reducen la capacidad de los riñones de concentrar o diluir la orina. La dilución de la orina se altera porque la inhibición de la reabsorción de sodio y cloro en el asa de Henle hace que

se excreten más iones junto a una mayor excreción de agua. La concentración de la orina se altera porque se reduce la concentración de estos iones en el líquido intersticial de la médula renal y, por tanto, la osmolaridad de la médula renal. En consecuencia, disminuye la reabsorción de líquido en los conductos colectores, de manera que la capacidad de concentración máxima de los riñones también se reduce mucho. Además, la reducción de la osmolaridad del líquido intersticial de la médula renal disminuye la absorción de agua en el asa descendente de Henle. Debido a estos múltiples efectos, el 20-30% del filtrado glomerular puede llegar a la orina, haciendo que, a muy corto plazo, la diuresis sea hasta 25 veces con respecto a lo normal durante al menos unos minutos.

Los diuréticos tiacídicos inhiben la reabsorción de sodio-cloro en la primera parte del túbulo distal

Los derivados tiacídicos, como la clorotiacida, actúan sobre todo en la primera parte del túbulo distal bloqueando el cotransportador sodio-cloro en la membrana luminal de las células tubulares. En condiciones favorables, estos fármacos pueden producir un máximo del 5-10% del filtrado glomerular pase a la orina. Esta es aproximadamente la misma cantidad de sodio que normalmente se reabsorbe en los túbulos distales.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica bloquean la reabsorción de sodio-bicarbonato en los túbulos proximales

Acetazolamida inhibe la enzima *anhidrasa carbónica*, que es crítica para la reabsorción del bicarbonato en el túbulo proximal, como se comentó en el capítulo 30. La anhidrasa carbónica abunda en el túbulo proximal, el principal lugar de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. Parte de la anhidrasa carbónica también está en otras células tubulares, como en las células intercaladas del túbulo colector.

Como la secreción de H⁺ y la reabsorción de HCO₃⁻ en los túbulos proximales están acopladas a la reabsorción de sodio a través del mecanismo de contratransporte de sodio-ion de hidrógeno en la membrana luminal, reducir la reabsorción

Tabla 31-1 Clases de diuréticos, sus mecanismos de acción y lugares de acción en el túbulo

Clase de diurético	Mecanismo de acción	Lugar de acción en el túbulo
Diuréticos osmóticos (manitol)	Inhiben la reabsorción de agua y solutos al aumentar la osmolaridad del líquido tubular	Principalmente en túbulos proximales
Diuréticos de asa (furosemida, bumetanida)	Inhiben el cotransporte de Na ⁺ -K ⁺ -Cl ⁻ en la membrana luminal	Asa gruesa ascendente de Henle
Diuréticos tiacídicos (hidroclorotiacida, clortalidona)	Inhiben el cotransporte de Na ⁺ -Cl ⁻ en la membrana luminal	Primera parte de túbulos distales
Inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida)	Inhiben la secreción de H ⁺ y la reabsorción de HCO ₃ ⁻ , lo que reduce la reabsorción de Na ⁺	Túbulos proximales
Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona)	Inhiben la acción de la aldosterona en el receptor tubular, reducen la reabsorción de Na ⁺ y reducen la secreción de K ⁺	Túbulos colectores
Bloqueantes de los canales del sodio (triamtereno, amilorida)	Bloquean la entrada de Na ⁺ en los canales del Na ⁺ de la membrana luminal, reducen la reabsorción de Na ⁺ y reducen la secreción de K ⁺	Túbulos colectores

de bicarbonato también reduce la reabsorción de sodio. El bloqueo de la reabsorción de sodio y HCO_3^- del líquido tubular hace que estos iones permanezcan en los túbulos y actúen como diuréticos osmóticos. Es predecible que una desventaja de los inhibidores de la anhidrasa carbónica sea la producción de un cierto grado de acidosis debido a la pérdida excesiva de HCO_3^- en la orina.

Los inhibidores competitivos de la aldosterona reducen la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en el túbulo colector cortical

Espironolactona y *eplerenona* son antagonistas del receptor mineralocorticoide que compiten con la aldosterona por sus receptores en las células epiteliales del túbulo colector cortical y, por tanto, pueden reducir la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en este segmento tubular. En consecuencia, el sodio permanece en los túbulos y actúa como un diurético osmótico, aumentando la excreción de agua, así como la de sodio. Debido a que estos fármacos también bloquean el efecto favorecedor de la aldosterona de la secreción de potasio en los túbulos, reducen la excreción de potasio. Los antagonistas del receptor mineralocorticoide también sacan el potasio de las células hacia el líquido extracelular. En algunos casos, esto hace que la concentración en el líquido extracelular de potasio aumente excesivamente. Por esta razón, espironolactona y otros inhibidores de la aldosterona se denominan *diuréticos ahorradores de potasio*. Muchos otros diuréticos provocan una pérdida de potasio en la orina, al contrario que los antagonistas del receptor mineralocorticoide, que «ahorran» potasio.

Los diuréticos que bloquean los canales del sodio en los túbulos colectores reducen la reabsorción de sodio

Amilorida y *triamtereno* también inhiben la reabsorción de sodio y la secreción de potasio en los túbulos colectores, como espironolactona. Pero a nivel celular estos fármacos actúan directamente bloqueando la entrada de sodio en los canales del sodio de la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. Debido a esta reducción de la entrada de sodio en las células epiteliales, también hay un menor transporte de sodio a través de las membranas basolaterales celulares y, por tanto, una menor actividad de la bomba adenosina trifosfatasa sodio-potasio. Esta menor actividad reduce el transporte de potasio al interior de las células y disminuye finalmente la secreción de potasio en el líquido tubular. Por esta razón, los bloqueantes de los canales del sodio también son diuréticos ahorradores de potasio y reducen la excreción urinaria de este ion.

Nefropatías

Las nefropatías se encuentran entre las causas más importantes de muerte e incapacidad en muchos países de todo el mundo. Por ejemplo, en 2004, más de 20 millones de adultos en EE. UU. tenían nefropatías crónicas, y muchos más millones de personas padecen insuficiencia renal aguda o formas menos graves de disfunción renal.

Las nefropatías graves pueden dividirse en dos categorías principales: 1) *la insuficiencia renal aguda*, en la que los riñones dejan de trabajar por completo o casi bruscamente, pero pueden después recuperarse totalmente, y 2) *la insuficiencia renal crónica*, en la que hay una pérdida progresiva de la función de más y más nefronas, lo que reduce gradualmente la función global del riñón. Dentro de estas dos categorías hay muchas nefropatías específicas que pueden afectar a los vasos renales, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y partes de la vía urinaria fuera del riñón, incluidos los uréteres y la vejiga. En este capítulo comentaremos anomalías fisiológicas específicas que aparecen en algunos de los tipos más importantes de nefropatías.

Insuficiencia renal aguda

Las causas de la insuficiencia renal aguda pueden dividirse en tres categorías principales:

1. La insuficiencia renal aguda resultado de un menor aporte sanguíneo renal; este trastorno se denomina a menudo *insuficiencia renal aguda prerrenal* para reflejar el hecho de que la anomalía se produce como consecuencia de una anomalía que procede de fuera de los riñones. Por ejemplo, la insuficiencia renal aguda prerrenal puede ser la consecuencia de una insuficiencia cardíaca con un menor gasto cardíaco y una presión arterial baja o de trastornos asociados a un menor volumen sanguíneo y una presión arterial baja, como una hemorragia grave.
2. *Insuficiencia renal aguda intrarrenal* debido a anomalías dentro del propio riñón, incluidas las que afectan a los vasos sanguíneos, los glomérulos o los túbulos.
3. *Insuficiencia renal aguda posrenal*, debida a una obstrucción del sistema colector urinario en cualquier lugar entre los cálices y la salida vesical. Las causas más comunes de obstrucción de la vía urinaria fuera del riñón son los cálculos renales debidos a la precipitación de calcio, urato o cistina.

Insuficiencia renal aguda prerrenal causada por una reducción del aporte sanguíneo al riñón

Los riñones reciben normalmente un aporte sanguíneo abundante de unos 1.100 ml/min, o alrededor del 20-25% del gasto cardíaco. El principal objetivo de este flujo sanguíneo renal alto de los riñones es proporcionar suficiente plasma para la elevada filtración glomerular necesaria para la regulación de los volúmenes de líquido corporales y de las concentraciones de los solutos. Luego la reducción del flujo sanguíneo renal suele acompañarse de una reducción del FG y de una disminución de la pérdida de agua y solutos en la orina. En consecuencia, los trastornos que reducen de forma aguda el flujo sanguíneo renal suelen producir una *oliguria*, que se refiere a la disminución de la diuresis por debajo del nivel de ingestión de agua y de solutos. Esto causa la acumulación de agua y solutos en los líquidos corporales. Si el flujo sanguíneo renal está muy reducido, puede interrumpirse totalmente el flujo de orina, lo que se denomina *anuria*.

Tabla 31-2 Algunas causas de insuficiencia renal aguda prerrenal

Reducción del volumen intravascular
Hemorragia (traumatismo, cirugía, tras el parto, digestiva)
Diarrea o vómitos
Quemaduras
Insuficiencia cardíaca
Infarto de miocardio
Lesión vascular
Vasodilatación periférica e hipotensión resultante
Shock anafiláctico
Anestesia
Septicemia, infecciones graves
Anomalías hemodinámicas renales primarias
Estenosis de arteria renal, embolia o trombosis de arteria o vena renales

Mientras el flujo sanguíneo renal no sea inferior al 20-25% de lo normal, la insuficiencia renal aguda puede revertirse habitualmente si la causa de la isquemia se corrige antes de que se hayan dañado las células renales. Al contrario que algunos tejidos, el riñón puede soportar una reducción relativamente grande del flujo sanguíneo antes de que las células renales se lesionen realmente. La razón de esto es que a medida que se reduce el flujo sanguíneo renal se reducen el FG y la cantidad de cloruro de sodio filtrada por los glomérulos (así como la filtración del agua y de otros electrolitos). Esto reduce la cantidad de cloruro de sodio que debe reabsorberse en los túbulos, que usan la mayor parte de la energía y el oxígeno consumidos por el riñón normal. Luego, a medida que el flujo sanguíneo renal y el FG disminuyen, también se reduce el consumo renal de oxígeno. Cuando el FG se acerca a cero, el consumo de oxígeno del riñón se acerca al necesario para mantener vivas las células tubulares renales incluso cuando no reabsorben sodio. Cuando el flujo sanguíneo se reduce por debajo de esta necesidad basal, que suele ser menos del 20-25% del flujo sanguíneo renal normal, las células renales comienzan a estar hipóxicas y una reducción adicional del flujo sanguíneo, si es prolongada, causará lesiones o incluso la muerte de las células renales, en especial de las células epiteliales tubulares.

Si la causa de la insuficiencia renal aguda prerrenal no se corrige y persiste la isquemia renal más de unas pocas horas, este tipo de insuficiencia renal aguda evolucionará a una insuficiencia renal aguda intrarrenal, como se comentará después. La reducción aguda del flujo sanguíneo renal es una causa común de insuficiencia renal aguda en los pacientes hospitalizados, especialmente los que padecen lesiones graves. La tabla 31-2 muestra algunas de las causas comunes de reducción del flujo sanguíneo renal y de insuficiencia renal aguda prerrenal.

Insuficiencia renal aguda intrarrenal causada por anomalías dentro del riñón

Las anomalías que se originan dentro del riñón y que disminuyen bruscamente la diuresis se incluyen en la categoría

Tabla 31-3 Algunas causas de insuficiencia renal aguda intrarrenal

Lesión de vasos pequeños o glomerular
Vasculitis (panarteritis nudosa)
Émbolos de colesterol
Hipertensión maligna
Glomerulonefritis aguda
Lesión epitelial tubular (necrosis tubular)
Necrosis tubular aguda debida a isquemia
Necrosis tubular aguda debida a toxinas (metales pesados, etilenglicol, insecticidas, intoxicación por setas, tetracloruro de carbono)
Lesión intersticial renal
Pielonefritis aguda
Nefritis intersticial alérgica aguda

general de *insuficiencia renal aguda intrarrenal*. Esta categoría de insuficiencia renal aguda puede a su vez dividirse en: 1) trastornos que lesionan los capilares glomerulares u otros vasos renales pequeños; 2) trastornos que lesionan el epitelio tubular renal, y 3) trastornos que lesionan el intersticio renal. Este tipo de clasificación se refiere a la zona principal de lesión, pero debido a que los vasos renales y el sistema tubular son interdependientes en lo que se refiere a su función, la lesión de los vasos sanguíneos renales puede lesionar el túbulo, y la lesión tubular primaria puede dañar los vasos sanguíneos renales. Las causas de la insuficiencia renal aguda intrarrenal se recogen en la tabla 31-3.

Insuficiencia renal aguda causada por glomerulonefritis

La glomerulonefritis aguda es un tipo de insuficiencia renal aguda *intrarrenal* causada habitualmente por una reacción inmunitaria anormal que lesiona los glomérulos. En alrededor del 95% de los pacientes con esta enfermedad, la lesión de los glomérulos tiene lugar 1-3 semanas después de una infección en otro lugar del organismo, habitualmente por ciertos tipos de estreptococos del grupo A. La infección puede haber sido una faringitis estreptocócica, una amigdalitis estreptocócica o incluso una infección cutánea estreptocócica. No es la propia infección la que daña el riñón. En cambio, a medida que se producen anticuerpos contra antígenos estreptocócicos a lo largo de semanas, los anticuerpos y los antígenos reaccionarán entre sí hasta formar un inmunocomplejo insoluble que quedará atrapado en los glomérulos, en especial en la membrana basal de los glomérulos.

Una vez que se han depositado los inmunocomplejos en los glomérulos, muchas de las células de los glomérulos comienzan a proliferar, pero sobre todo las células mesangiales que se disponen entre el endotelio y el epitelio. Además, un gran número de leucocitos queda atrapado en los glomérulos. Muchos de los glomérulos quedan bloqueados en esta reacción inflamatoria y los que no se bloquean suelen estar excesivamente permeables, lo que permite a los eritrocitos y a las proteínas salir de la sangre de los capilares glomerulares

al filtrado glomerular. En los casos graves, se produce un cierre total o casi total del riñón.

La inflamación aguda de los glomérulos suele mejorar en unas 2 semanas, y en la mayoría de los pacientes los riñones recuperan una función casi normal en las siguientes semanas o meses. Pero a veces se han destruido muchos glomérulos para su reparación y un pequeño porcentaje de pacientes sufrirá indefinidamente un deterioro renal progresivo que dará lugar a una *insuficiencia renal crónica*, como se describe en otras secciones de este capítulo.

La necrosis tubular aguda como causa de insuficiencia renal aguda

Otra causa de una insuficiencia renal aguda intrarrenal es la *necrosis tubular*, que significa destrucción de las células epiteliales en los túbulos. Algunas causas comunes de necrosis tubular son: 1) la isquemia grave y el aporte inadecuado de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales tubulares, y 2) los venenos, toxinas o medicamentos que destruyen las células epiteliales tubulares.

Necrosis tubular aguda causada por una isquemia grave

La isquemia grave del riñón puede deberse a un shock circulatorio o a cualquier otro trastorno que deteriore gravemente el aporte sanguíneo al riñón. Si la isquemia es lo suficientemente intensa para alterar gravemente el transporte de oxígeno y nutrientes a las células epiteliales tubulares renales, y si la agresión es prolongada, pueden lesionarse o destruirse las células epiteliales. Cuando esto ocurre, las células tubulares se «desprenden» y taponan muchas de las nefronas, de manera que las nefronas bloqueadas no producen orina; las nefronas afectadas no excretan a menudo orina incluso cuando se normaliza el flujo sanguíneo renal mientras los túbulos continúen obstruidos. Las causas más importantes de lesión isquémica del epitelio tubular son las causas prerrenales de insuficiencia renal aguda asociadas al shock circulatorio, como se comentó antes en este capítulo.

Necrosis tubular aguda causada por toxinas o medicamentos

Hay una larga lista de tóxicos renales y medicamentos que pueden lesionar el epitelio tubular y provocar una insuficiencia renal aguda. Algunos de ellos son el *tetracloruro de carbono*, los *metales pesados* (como el mercurio y el plomo), el *etilenglicol* (que es un componente importante de los anticongelantes), varios *insecticidas* y algunos *medicamentos* (como las tetraciclinas) usados como antibióticos y *cisplatino*, que se usa para tratar ciertos cánceres. Cada una de estas sustancias tiene una acción tóxica específica sobre las células epiteliales tubulares del riñón que causa la muerte de muchas de ellas. Como resultado de ello, las células epiteliales se desprenden de la membrana basal y obstruyen los túbulos. En algunos casos también se destruye la membrana basal. Si la membrana basal permanece intacta, pueden crecer nuevas células tubulares a lo largo de la superficie de la membrana, de manera que el túbulo se repara a sí mismo en 10-20 días.

Insuficiencia renal aguda posrenal causada por anomalías de la vía urinaria inferior

Múltiples anomalías de la vía urinaria inferior pueden bloquear total o parcialmente el flujo de orina y por tanto provocar una insuficiencia renal aguda incluso cuando el aporte sanguíneo renal y otras funciones son inicialmente normales. Si sólo disminuye la diuresis de un riñón no se producirá ningún cambio importante en la composición del líquido corporal porque el otro riñón puede aumentar la diuresis lo suficiente como para mantener concentraciones relativamente normales de electrolitos y solutos extracelulares así como un volumen del líquido extracelular normal. En este tipo de insuficiencia renal, la función normal del riñón puede restaurarse si la causa básica del problema se corrige en unas horas. Pero la obstrucción crónica de la vía urinaria, que dura varios días o semanas, puede provocar una lesión renal irreversible. Algunas de las causas de la insuficiencia renal aguda posrenal son: 1) la obstrucción bilateral de los uréteres o de la pelvis renal causada por cálculos o coágulos sanguíneos grandes; 2) la obstrucción vesical, y 3) la obstrucción de la uretra.

Efectos fisiológicos de la insuficiencia renal aguda

Un efecto fisiológico importante de la insuficiencia renal aguda es la retención en la sangre y en el líquido extracelular de agua, productos de desecho del metabolismo y electrolitos. Esto puede llevar a una sobrecarga de agua y sal, lo que a su vez puede provocar edema e hipertensión. Pero la retención excesiva de potasio es a menudo una amenaza más seria para los pacientes con insuficiencia renal aguda, porque un aumento de la concentración plasmática de potasio (hiperpotasemia) de más de unos 8 mEq/l (sólo dos veces con respecto a lo normal) puede ser mortal. Como los riñones son incapaces de excretar suficientes iones hidrógeno, los pacientes con insuficiencia renal aguda presentan una acidosis metabólica, que por sí misma puede ser mortal o agravar la hiperpotasemia.

En los casos más graves de insuficiencia renal aguda se produce una anuria completa. El paciente fallecerá en 8-14 días a no ser que se restaure la función renal o que se use un riñón artificial para eliminar del organismo el exceso de agua, los electrolitos y los productos de desecho del metabolismo. Otros efectos de la reducción de la diuresis, así como del tratamiento con un riñón artificial, se exponen en la siguiente sección en relación con la insuficiencia renal crónica.

Insuficiencia renal crónica: una reducción irreversible del número de nefronas funcionales

La *insuficiencia renal crónica* se debe a una pérdida progresiva e irreversible de un gran número de nefronas funcionales. A menudo no aparecen síntomas clínicos graves hasta que el número de nefronas funcionales se reduce al menos un 70-75% de lo normal. De hecho, las concentraciones sanguíneas relativamente normales de la mayoría de los electrolitos y los volúmenes normales de los líquidos corporales pueden mantenerse hasta que el número de nefronas funcionales se reduce por debajo del 20-25% de lo normal.

Tabla 31-4 Algunas causas de insuficiencia renal crónica

Trastornos metabólicos
Diabetes mellitus
Obesidad
Amiloidosis
Hipertensión
Trastornos vasculares renales
Aterosclerosis
Nefrosclerosis-hipertensión
Trastornos inmunitarios
Glomerulonefritis
Panarteritis nudosa
Lupus eritematoso
Infecciones
Pielonefritis
Tuberculosis
Trastornos tubulares primarios
Nefrotoxinas (analgésicos, metales pesados)
Obstrucción de la vía urinaria
Cálculos renales
Hipertrofia prostática
Constricción uretral
Trastornos congénitos
Enfermedad poliquística
Falta congénita de tejido renal (hipoplasia renal)

La tabla 31-4 muestra algunas de las causas más importantes de insuficiencia renal crónica. En general, la insuficiencia renal crónica, igual que la aguda, puede aparecer por un trastorno de los vasos sanguíneos, los glomérulos, los túbulos, el intersticio renal y la vía urinaria inferior. A pesar de esta amplia variedad de enfermedades que pueden provocar una insuficiencia renal crónica, el resultado final es prácticamente el mismo: una reducción del número de nefronas funcionales.

El círculo vicioso de la insuficiencia renal crónica lleva a una nefropatía terminal

En muchos casos, una lesión renal inicial provoca un deterioro progresivo de la función renal y una pérdida adicional de nefronas hasta el punto de que una persona precisa diálisis o un trasplante de un riñón funcional para sobrevivir. Esta situación se denomina *nefropatía terminal (NT)*.

Los estudios realizados en animales de laboratorio han demostrado que la extirpación quirúrgica de grandes porciones del riñón causa inicialmente cambios adaptativos en las nefronas restantes que aumentan el flujo sanguíneo, el FG y la diuresis en las nefronas supervivientes. Se desconocen los mecanismos exactos de estos cambios, pero intervienen la hipertrofia (crecimiento de diversas estructuras de

las nefronas supervivientes), así como cambios funcionales que reducen la resistencia vascular y la reabsorción tubular en las nefronas supervivientes. Estos cambios adaptativos permiten a una persona excretar cantidades normales de agua y de solutos incluso cuando la masa renal se reduce al 20-25% de lo normal. Pero a lo largo de un período de varios años, estos cambios renales adaptativos pueden provocar una lesión mayor de las nefronas que quedan, sobre todo en los glomérulos de estas nefronas.

La causa de esta lesión adicional es desconocida, pero algunos investigadores creen que puede relacionarse en parte con una mayor presión o distensión de los glomérulos que quedan, lo que ocurre como resultado de una vasodilatación funcional o de un aumento de la presión arterial; se cree que el aumento mantenido de la presión y la distensión de las arteriolas pequeñas y de los glomérulos provocan lesiones y esclerosis de los vasos (sustitución de tejido normal por tejido conjuntivo). Estas lesiones escleróticas pueden finalmente obliterar el glomérulo, lo que reduce aún más la función renal, da lugar a cambios adaptativos en las nefronas restantes y produce un círculo vicioso lentamente progresivo que termina finalmente en una NT (fig. 31-2). El único método demostrado para reducir la pérdida progresiva de función renal es disminuir la presión arterial y la presión hidrostática glomerular, especialmente usando fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o los antagonistas de receptores de la angiotensina II.

La tabla 31-5 ofrece las causas más comunes de NT. A principios de la década de los ochenta se creía que la *glomerulonefritis* en todas sus formas era la causa inicial más común

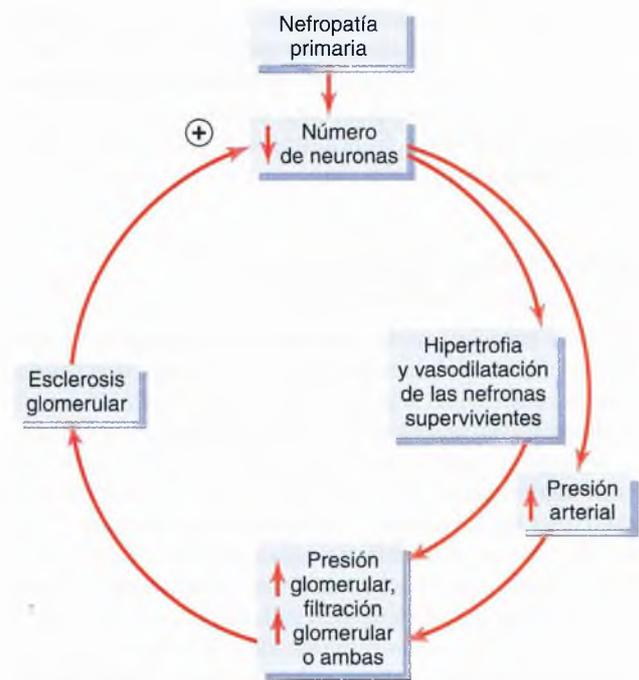


Figura 31-2 Círculo vicioso que puede aparecer en una nefropatía primaria. La pérdida de nefronas debida a la enfermedad puede aumentar la presión y el flujo en los capilares glomerulares supervivientes, lo que a su vez puede dañar estos capilares «normales» provocando una esclerosis progresiva y la pérdida final de estos glomérulos.

Tabla 31-5 Causas más comunes de nefropatía terminal (NT)

Causa	Porcentaje total de pacientes con NT
Diabetes mellitus	45
Hipertensión	27
Glomerulonefritis	8
Enfermedad renal poliquística	2
Otras/desconocidas	18

de NT. En los últimos años, la *diabetes mellitus* y la *hipertensión* han pasado a reconocerse como las principales causas de NT, responsables juntas de más del 70% de las insuficiencias renales crónicas.

Parece que el aumento de peso excesivo (obesidad) es el factor de riesgo más importante de las dos principales causas de NT: la diabetes y la hipertensión. Como se comentó en el capítulo 78, la diabetes de tipo II, que está muy ligada a la obesidad, es responsable de más del 90% de todos los casos de diabetes mellitus. El exceso de peso es también una causa importante de hipertensión esencial, responsable de hasta el 65-75% del riesgo de presentar una hipertensión en los adultos. Además de provocar una lesión renal debida a la diabetes y a la hipertensión, la obesidad puede tener un efecto aditivo o sinérgico que empeore la función renal en los pacientes con una nefropatía previa.

La lesión de los vasos renales como causa de insuficiencia renal crónica

Muchos tipos de lesiones vasculares pueden dar lugar a una isquemia renal y a la muerte del tejido renal. Las más comunes son: 1) la *aterosclerosis* de las arterias renales grandes, con una constricción esclerótica progresiva de los vasos; 2) la *hiperplasia fibromuscular* de una o más de las arterias grandes, que también obstruye los vasos, y 3) la *nefroesclerosis*, causada por lesiones escleróticas de las arterias pequeñas, las arteriolas y los glomérulos.

Las lesiones ateroscleróticas o hiperplásicas de las arterias grandes afectan con frecuencia más a un riñón que al otro y, por tanto, producen una disminución de la función renal unilateral. Como se comentó en el capítulo 19, a menudo se produce una hipertensión cuando la arteria de un riñón se contrae mientras la del otro es todavía normal, una situación análoga a la hipertensión de Goldblatt de «dos riñones».

La *nefroesclerosis benigna*, la forma más común de nefropatía, se ve al menos con cierta extensión en alrededor del 70% de las necropsias en personas fallecidas después de los 60 años. Este tipo de lesión vascular aparece en las arterias interlobulares más pequeñas y en las arteriolas aferentes del riñón. Se cree que comienza con una fuga de plasma a través de la membrana íntima de estos vasos. Esto da lugar a depósitos fibrinoides en las capas medias de estos vasos, seguido de un engrosamiento progresivo que finalmente contrae los vasos y, en algunos casos, los ocluye. Como prácticamente no hay circulación colateral entre las arterias renales pequeñas, la oclusión de una o más de ellas destruye un número comparable de nefronas. Luego gran parte del tejido renal es sustituido por pequeñas cantidades de tejido fibroso. Cuando aparece la esclerosis en los glomérulos, la lesión se denomina *glomeruloesclerosis*.

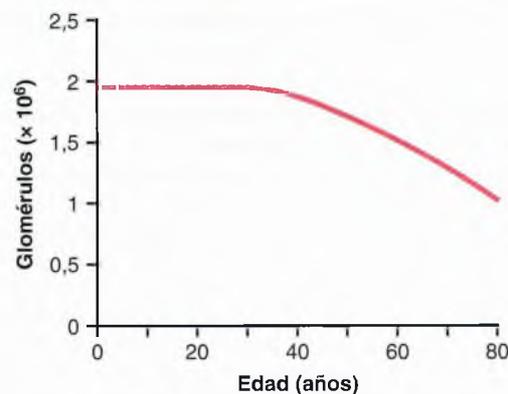


Figura 31-3 Efecto del envejecimiento sobre el número de glomérulos funcionales.

La nefroesclerosis y la glomeruloesclerosis aparecen en cierto grado en la mayoría de las personas después de la cuarta década de la vida y dan lugar a un descenso de alrededor de un 10% en el número de nefronas funcionales cada 10 años después de los 40 años (fig. 31-3). Esta pérdida de glomérulos y la función global de la nefrona se reflejan en una reducción progresiva del flujo sanguíneo renal y del FG. Incluso en personas «normales», el flujo plasmático renal y el FG se reducen un 40-50% a los 80 años.

La frecuencia y gravedad de la nefroesclerosis y de la glomeruloesclerosis aumentan mucho con una *hipertensión* y *diabetes mellitus* concurrentes. De hecho, la diabetes mellitus y la hipertensión son causas importantes de NT, como se expuso antes. De este modo, la nefroesclerosis benigna acompañada de hipertensión grave puede provocar una *nefroesclerosis maligna* rápidamente progresiva. Las características histológicas de la nefroesclerosis maligna son grandes cantidades de depósitos fibrinoides en las arteriolas y un engrosamiento progresivo de los vasos, con una isquemia intensa en las nefronas afectadas. Por razones desconocidas, la incidencia de nefroesclerosis maligna y de glomeruloesclerosis grave es significativamente superior en los sujetos de raza negra que en los de raza blanca con edades y grados similares de gravedad de la hipertensión y la diabetes.

La lesión de los glomérulos como causa de insuficiencia renal crónica: glomerulonefritis

La glomerulonefritis crónica puede deberse a varias enfermedades que producen inflamación y lesión en las asas capilares de los glomérulos renales. Al contrario que la forma aguda de esta enfermedad, la glomerulonefritis crónica es una enfermedad lentamente progresiva que lleva a menudo a una insuficiencia renal irreversible. Puede ser una nefropatía primaria, tras una glomerulonefritis aguda, o secundaria a una enfermedad sistémica, como el *lupus eritematoso*.

En la mayoría de los casos, la glomerulonefritis crónica comienza con la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo precipitados en la membrana glomerular. Al contrario que la glomerulonefritis aguda, la infección estreptocócica es responsable sólo de un pequeño porcentaje de pacientes con la forma crónica de la glomerulonefritis. La acumulación de complejos antígeno-anticuerpo en las membranas glomerulares provoca inflamación, engrosamiento progresivo de las membranas e invasión final de los glomérulos por tejido fibroso. En los últimos estadios de la enfermedad, el coeficiente de filtración capilar glomerular se reduce mucho por un menor número de capilares filtradores en los penachos glomerulares y por un engrosamiento de las membranas glomerulares. En los estadios finales

de la enfermedad, muchos glomérulos son sustituidos por tejido fibroso y, por tanto, son incapaces de filtrar líquido.

La lesión del intersticio renal como causa de insuficiencia renal crónica: nefritis intersticial

Las enfermedades primarias o secundarias del intersticio renal se denominan *nefritis intersticial*. Pueden deberse, en general, a lesiones vasculares, glomerulares o tubulares que destruyen nefronas individuales, o pueden consistir en una lesión primaria del intersticio renal por tóxicos, fármacos e infecciones bacterianas.

La lesión del intersticio renal causada por infecciones bacterianas se denomina *pielonefritis*. La infección puede deberse a diferentes tipos de bacterias, pero en especial a *Escherichia coli*, debido a una contaminación fecal de la vía urinaria. Estas bacterias alcanzan los riñones a través del torrente sanguíneo o, con mayor frecuencia, ascendiendo por la vía urinaria inferior a través de los uréteres hasta los riñones.

Aunque la vejiga normal es capaz de eliminar las bacterias fácilmente, hay dos situaciones clínicas generales que pueden interferir con el lavado normal de las bacterias en la vejiga: 1) la incapacidad de la vejiga de vaciarse completamente dejando orina residual en la vejiga y 2) la existencia de una obstrucción a la salida de la orina. Ante una menor capacidad de lavar las bacterias de la vejiga, las bacterias se multiplican y la vejiga se inflama, un trastorno denominado *cistitis*. Una vez que ha ocurrido la cistitis, puede permanecer localizada sin ascender al riñón o, en algunas personas, las bacterias pueden alcanzar la pelvis renal debido a un trastorno patológico en el que se propulsa la orina por uno o los dos uréteres durante la micción. Este trastorno se llama *reflujo vesicoureteral* y se debe a que la pared de la vejiga no ocluye el uréter durante la micción; como resultado de ello, parte de la orina es impulsada hacia arriba hasta el riñón, transportando bacterias que pueden alcanzar la pelvis y la médula renal, donde inician la infección e inflamación asociadas a la pielonefritis.

La pielonefritis comienza en la médula y suele afectar a su función más que a la de la corteza, al menos en las primeras fases. Debido a que una de las principales funciones de la médula es proporcionar un mecanismo de contracorriente para concentrar la orina, los pacientes con pielonefritis tienen con frecuencia una capacidad muy deteriorada de concentrar la orina.

En la pielonefritis de larga duración, la invasión renal por bacterias no sólo lesiona el intersticio renal, sino que también lesiona los túbulos renales, los glomérulos y otras estructuras de todo el riñón. En consecuencia, se pierden grandes partes del tejido renal funcional y puede surgir una insuficiencia renal crónica.

Síndrome nefrótico: excreción de proteínas en la orina por un aumento de la permeabilidad glomerular

Muchos pacientes con nefropatía presentan un *síndrome nefrótico*, que se caracteriza por la pérdida de grandes cantidades de proteínas plasmáticas en la orina. En algunos casos, esto aparece sin otras anomalías significativas en la función renal, pero suele asociarse a cierto grado de insuficiencia renal.

La causa de la pérdida de proteínas en la orina es el aumento de la permeabilidad de la membrana glomerular. Cualquier enfermedad que aumente la permeabilidad de esta membrana puede dar lugar a un síndrome nefrótico. Estas enfermedades son: 1) la *glomerulonefritis crónica*, que afecta sobre todo a los glomérulos y a menudo aumenta mucho la permeabilidad de la membrana glomerular; 2) la *amiloidosis*, que se debe al depósito de una sustancia proteínica anormal en las paredes de los vasos sanguíneos que altera gravemente la membrana basal de los glomérulos, y 3) el *síndrome nefrótico por*

cambios mínimos, que no se acompaña de alteraciones importantes en la membrana capilar glomerular que puedan detectarse con microscopía óptica. Como se comentó en el capítulo 26, la nefropatía por cambios mínimos se ha asociado a una pérdida de las cargas negativas presentes normalmente en la membrana basal capilar glomerular. Los estudios inmunológicos han demostrado reacciones inmunitarias anormales en algunos casos, lo que indica que la pérdida de cargas negativas puede haberse debido a un ataque con anticuerpos de la membrana. La pérdida de las cargas negativas normales de la membrana basal de los capilares glomerulares permite a las proteínas, en especial a la albúmina, atravesar la membrana glomerular con facilidad porque las cargas negativas de la membrana basal repelen normalmente las proteínas plasmáticas con cargas negativas.

La nefropatía por cambios mínimos puede aparecer en adultos, pero es más frecuente en niños de 2 a 6 años. La mayor permeabilidad de la membrana capilar glomerular permite en ocasiones perder en la orina hasta 40g de proteínas plasmáticas al día, que es una cantidad extrema para un niño pequeño. Luego la concentración plasmática de proteínas del niño se reduce a menos de 2g/dl, y la presión coloidosmótica de un valor normal de 28 a menos de 10 mmHg. Como consecuencia de esta presión coloidosmótica baja en el plasma se fugan grandes cantidades de líquido de los capilares de todo el organismo hacia la mayoría de los tejidos, lo que da lugar a un edema intenso, como se comentó en el capítulo 25.

Función de la nefrona en la insuficiencia renal crónica

La pérdida de nefronas funcionales exige que las nefronas supervivientes excreten más agua y solutos. Sería razonable sospechar que la reducción del número de nefronas funcionales, que reduce el FG, causara también reducciones importantes de la excreción renal de agua y solutos. Los pacientes que han perdido hasta el 75-80% de sus nefronas son capaces de excretar cantidades normales de agua y de electrolitos sin una acumulación intensa de ninguno de ellos en los líquidos corporales. Sin embargo, una reducción adicional del número de nefronas provoca una retención de electrolitos y líquido, y la muerte suele llegar cuando el número de nefronas es menor del 5-10% de lo normal.

Al contrario que los electrolitos, muchos de los productos de desecho del metabolismo, como la urea y la creatinina, se acumulan casi en proporción con el número de nefronas que se han destruido. La razón de esto es que sustancias como la creatinina y la urea dependen en gran medida de la filtración glomerular para su excreción, y no se reabsorben tan ávidamente como los electrolitos. La creatinina, por ejemplo, no se reabsorbe en absoluto, y la excreción es aproximadamente igual a la intensidad con que se filtra.

Filtración de creatinina = FG × Concentración plasmática de creatinina = Excreción de creatinina

Por tanto, si el FG se reduce, la excreción de creatinina también se reduce transitoriamente, dando lugar a una acumulación de creatinina en los líquidos corporales y elevando la concentración plasmática hasta que se normalice la excreción de creatinina: la misma velocidad a la que el organismo produce creatinina (fig. 31-4). Luego en condiciones estables,

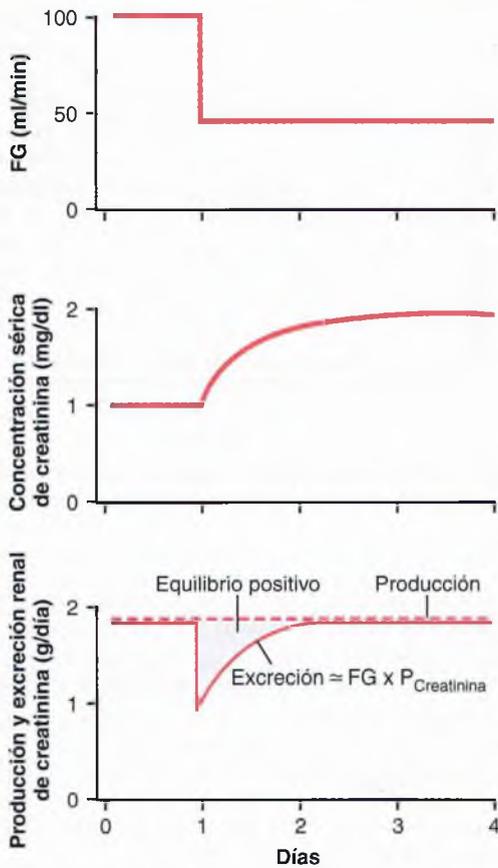


Figura 31-4 Efecto de una reducción de un 50% del filtrado glomerular (FG) sobre la concentración sérica de creatinina y sobre la excreción de creatinina cuando su producción permanece constante.

la excreción de creatinina se iguala a la producción, a pesar de reducciones en el FG; pero esta excreción normal de creatinina ocurre a expensas de una elevación de la concentración plasmática de creatinina, como se muestra en la curva A de la figura 31-5.

Algunos solutos, como el fosfato, el urato y los iones hidrógeno, se mantienen a menudo cerca de los límites normales hasta que el FG se reduce a un 20-30% de lo normal. Después, las concentraciones plasmáticas de estas sustancias aumentan, pero no en proporción con la reducción del FG, como se muestra en la curva B de la figura 31-5. El mantenimiento de concentraciones plasmáticas relativamente constantes de estos solutos a medida que el FG declina se consigue excretando fracciones cada vez mayores de estos solutos que se filtran en los capilares glomerulares; esto ocurre reduciendo la reabsorción tubular o, en algunos casos, aumentando la secreción tubular.

En el caso de los iones cloro y sodio, sus concentraciones plasmáticas se mantienen prácticamente constantes incluso con reducciones intensas del FG (v. la curva C de la figura 31-5). Esto se consigue reduciendo mucho la reabsorción tubular de estos electrolitos.

Por ejemplo, con una pérdida del 75% de la nefronas funcionales, cada nefrona superviviente debe excretar cuatro veces más sodio y cuatro veces más volumen que en condiciones normales (tabla 31-6).

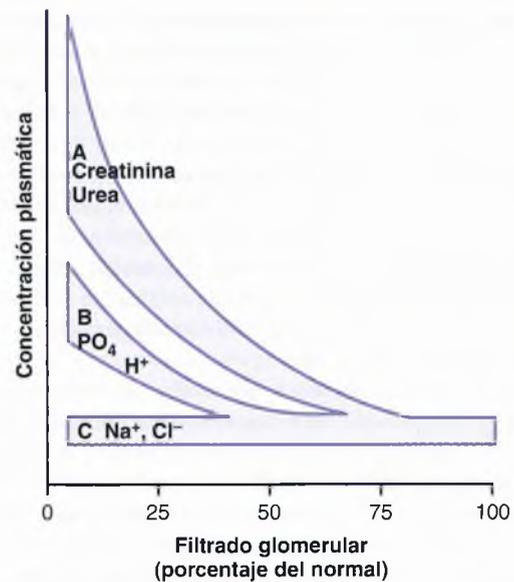


Figura 31-5 Patrones representativos de adaptación de diferentes tipos de soluto en la insuficiencia renal crónica. La curva A muestra los cambios aproximados en las concentraciones plasmáticas de solutos como la creatinina y la urea que se filtran, pero se reabsorben poco. La curva B muestra las concentraciones aproximadas de solutos como el fosfato, el urato y el ion hidrógeno. La curva C muestra las concentraciones aproximadas de solutos como el sodio y el cloro.

Parte de esta adaptación se debe al aumento del flujo sanguíneo y del FG en cada nefrona superviviente, lo que lleva a una hipertrofia de los vasos sanguíneos y de los glomérulos, así como a cambios funcionales que hacen que los vasos sanguíneos se dilaten. Incluso con reducciones grandes del FG total, la excreción normal puede mantenerse todavía reduciendo la intensidad con la que los túbulos reabsorben agua y solutos.

Isostenuria: incapacidad del riñón de concentrar o diluir la orina. Un efecto importante del aumento rápido del flujo tubular que se produce en las nefronas que quedan de los riñones enfermos es que los túbulos renales pierden su capacidad para concentrar o diluir completamente la orina.

Tabla 31-6 Excreción renal total y excreción por nefrona en la insuficiencia renal

	Normal	Pérdida del 75% de nefronas
Número total de nefronas	2.000.000	500.000
FG total (ml/min)	125	40
FG de una nefrona (nl/min)	62,5	80
Volumen excretado por todas las nefronas (ml/min)	1,5	1,5
Volumen excretado por nefrona (nl/min)	0,75	3

FG, filtrado glomerular.

La capacidad para concentrar del riñón se reduce sobre todo porque: 1) el flujo rápido de líquido tubular a través de los conductos colectores impide la reabsorción adecuada de agua y 2) el flujo rápido a través del asa de Henle y de los conductos colectores impide que el mecanismo de contracorriente opere con eficacia para concentrar los solutos del líquido intersticial medular. Luego, a medida que se destruyen más nefronas, la capacidad de concentración máxima del riñón declina, y la osmolaridad y densidad relativa (una medida de la concentración total de solutos) se acercan a la osmolaridad y densidad relativa del filtrado glomerular, como se muestra en la figura 31-6.

El mecanismo diluyente del riñón también se altera cuando el número de nefronas se reduce porque el lavado rápido de líquido a través de las asas de Henle y la carga elevada de solutos como la urea dan lugar a una concentración relativamente alta de solutos en el líquido tubular de esta parte de la nefrona. En consecuencia, la capacidad de dilución del riñón se reduce, y la osmolalidad urinaria mínima y su densidad relativa se acercan a las del filtrado glomerular. Debido a que el mecanismo concentrador se altera en mayor grado que el mecanismo diluyente en la insuficiencia renal crónica, una prueba clínica importante de la función renal es determinar cómo pueden los riñones concentrar la orina cuando la ingestión de agua de una persona se restringe durante 12 h o más.

Efectos de la insuficiencia renal en los líquidos corporales: uremia

El efecto de la insuficiencia renal completa sobre los líquidos corporales depende de: 1) la ingestión de agua y alimentos, y 2) el grado de deterioro de la función renal. Suponiendo que una persona con una insuficiencia renal completa continúe ingiriendo las mismas cantidades de agua y alimento, las concentraciones de diferentes sustancias en el líquido extracelular serán aproximadamente las que se muestran en la figura 31-7. Los efectos importantes son: 1) el *edema generalizado* debido a la retención de agua y sal; 2) la *acidosis* debida a la incapacidad de los riñones de eliminar del organismo productos ácidos normales; 3) la *concentración alta de nitrógeno no proteico* (en especial de urea, creatinina y ácido úrico) debido a la incapacidad del organismo de excretar los productos finales del metabolismo de las proteínas, y 4) las *concentraciones altas de otras sustancias* excretadas

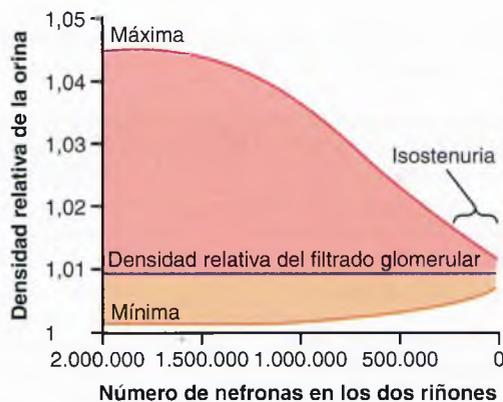


Figura 31-6 Desarrollo de isostenuria en un paciente con una reducción del número de nefronas funcionales.

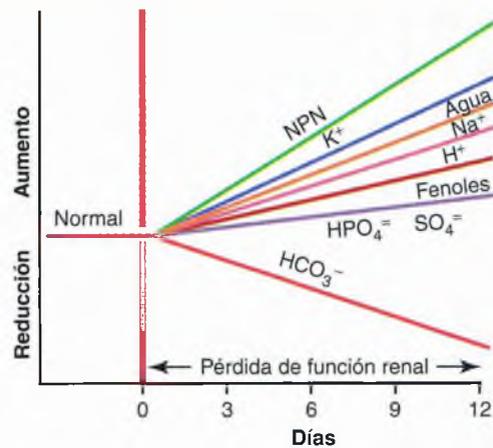


Figura 31-7 Efecto de la insuficiencia renal sobre los constituyentes del líquido extracelular. NNP, nitrógenos no proteicos.

por el riñón, incluidos *fenoles, sulfatos, fosfatos, potasio y bases guanidina*. Esta situación se llama *uremia* debido a las concentraciones elevadas de urea en los líquidos corporales.

Retención de agua y aparición de edema en la insuficiencia renal. Si la ingestión de agua se restringe inmediatamente después del inicio de una insuficiencia renal aguda, el contenido total de agua del organismo sólo aumenta ligeramente. Si la ingestión de líquido no se limita y el paciente bebe en respuesta a los mecanismos normales de la sed, el líquido corporal comienza a aumentar de forma inmediata y rápida.

En la insuficiencia renal crónica parcial, la acumulación de líquido puede no ser intensa, mientras la ingestión de agua y sal no sean excesivas, hasta que la función renal se reduzca al 25% de lo normal o menos. La razón de esto, como se comentó antes, es que las nefronas que sobreviven excretan grandes cantidades de sal y de agua. Incluso la pequeña retención de líquido que se produce, junto a la mayor secreción de renina y de angiotensina II habitual en la nefropatía isquémica, causa a menudo una hipertensión grave en la insuficiencia renal crónica. Casi todos los pacientes con una función renal reducida como para necesitar diálisis para conservar la vida presentan hipertensión. En muchos de estos pacientes, la reducción intensa de la ingestión de sal o la extracción del líquido extracelular mediante diálisis pueden controlar la hipertensión. El resto de los pacientes continúa con hipertensión incluso después de eliminar el exceso de sodio mediante diálisis. En este grupo, la extirpación de los riñones isquémicos suele corregir la hipertensión (mientras se evite la retención de líquido con la diálisis) porque se elimina la fuente de la secreción excesiva de renina y la posterior mayor formación de angiotensina II.

Uremia: aumento de la urea y de otros nitrógenos no proteicos (hiperazoemia). Los nitrógenos no proteicos son la urea, el ácido úrico, la creatinina y algunos compuestos menos importantes. Son, en general, los productos finales del metabolismo proteico y deben eliminarse del organismo para asegurar la continuación normal del metabolismo de las proteínas en las células. Sus concentraciones, en particular de la urea, pueden aumentar hasta 10 veces con respecto a lo normal durante 1 a 2 semanas de insuficiencia renal total. En la insuficiencia renal crónica las concentraciones aumentan más o menos en proporción con el grado de reducción en las nefronas funcionales. Por esta razón, medir las concentraciones de estas sustancias, en especial de la urea y de la creatinina, constituye un medio importante de evaluar el grado de insuficiencia renal.

Acidosis en la insuficiencia renal. Todos los días el cuerpo produce normalmente unos 50-80 mmol más de ácidos metabólicos que de álcalis metabólicos. Luego, cuando los riñones pierden su función, el ácido se acumula en los líquidos corporales. Los amortiguadores de los líquidos corporales pueden amortiguar normalmente 500-1.000 mmol de ácido sin incrementos mortales de la concentración del H^+ en el líquido extracelular, y los compuestos fosfatados de los huesos pueden amortiguar algunos miles de milimoles más de H^+ . Pero cuando esta capacidad amortiguadora se agota, el pH sanguíneo se reduce drásticamente, y el paciente quedará comatoso y fallecerá si el pH se sitúa por debajo de 6,8 aproximadamente.

Anemia en la insuficiencia renal crónica debida a una menor secreción de eritropoyetina. Los pacientes con insuficiencia renal crónica siempre presentan *anemia*. La causa más importante es la reducción de la secreción de *eritropoyetina*, que estimula a la médula ósea para que produzca eritrocitos. Si los riñones están muy lesionados, son incapaces de formar cantidades adecuadas de eritropoyetina, lo que reduce la producción de eritrocitos y provoca una anemia.

Sin embargo, la disponibilidad desde 1989 de eritropoyetina recombinante ha proporcionado un medio para tratar la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Osteomalacia en la insuficiencia renal crónica causada por una menor producción de vitamina D activa y por retención de fosfato en los riñones. La insuficiencia renal prolongada también produce *osteomalacia*, un trastorno en el que se absorben parcialmente los huesos y, por tanto, se debilitan mucho. Una causa importante de este trastorno es la siguiente: la vitamina D debe convertirse en un proceso en dos fases, primero en el hígado y después en los riñones, en 1,25-dihidroxicolecalciferol antes de que sea capaz de favorecer la absorción de calcio en el intestino. Luego la lesión renal grave reduce mucho la concentración sanguínea de vitamina D *activa*, lo que a su vez reduce la absorción intestinal de calcio y la disponibilidad de calcio para los huesos.

Otra causa importante de desmineralización del esqueleto en la insuficiencia renal crónica es el aumento de la concentración sérica de fosfato que se debe a una reducción del FG. Este aumento del fosfato sérico potencia la unión del fosfato al calcio en el plasma, lo que reduce la concentración sérica de calcio *ionizado*, y esto a su vez estimula la secreción de *hormona paratiroidea*. El hiperparatiroidismo secundario estimula entonces la liberación de calcio de los huesos, lo que los desmineraliza más.

Hipertensión y nefropatía

Como se expuso antes en este capítulo, la hipertensión puede exacerbar la lesión de los glomérulos y de los vasos sanguíneos de los riñones y es una causa importante de nefropatía terminal. Las anomalías de la función renal también pueden provocar hipertensión, como se comentó con detalle en el capítulo 19. De este modo, la relación entre la hipertensión y la nefropatía puede, en algunos casos, propagar un círculo vicioso: la lesión renal primaria aumenta la presión arterial, lo que lesiona más los riñones, aumenta más la presión arterial y así sucesivamente, hasta que se produce la nefropatía terminal.

No todos los tipos de nefropatía producen hipertensión, porque la lesión de ciertas porciones del riñón produce uremia sin hipertensión. Sin embargo, algunos tipos de nefropatía tienden a causar hipertensión. Una clasificación de la nefropatía que tiene que ver con los efectos hipertensivos o no es la siguiente.

Las lesiones renales que reducen la capacidad de los riñones de excretar sodio y agua favorecen la hipertensión. Las lesiones renales que reducen la capacidad de los riñones de

excretar sodio y agua provocan de forma casi constante hipertensión. Luego las lesiones que *reducen el FG o aumentan la reabsorción tubular* suelen provocar una hipertensión de grados variables. Algunos tipos específicos de anomalías renales que producen hipertensión son:

1. *Aumento de la resistencia vascular renal*, que reduce el flujo sanguíneo y el FG. Un ejemplo es la hipertensión causada por una estenosis de arteria renal.
2. *Reducción del coeficiente de filtración capilar*, lo que reduce el FG. Un ejemplo de esto es la glomerulonefritis crónica, que produce una inflamación y engrosamiento de las membranas capilares glomerulares y reduce por tanto el coeficiente de filtración glomerular.
3. *Reabsorción tubular excesiva de sodio*. Un ejemplo es la hipertensión causada por una secreción excesiva de aldosterona, que aumenta la reabsorción de sodio sobre todo en los túbulos colectores corticales.

Una vez que ha aparecido la hipertensión, la excreción renal de sodio y agua se normaliza porque la presión arterial alta causa una natriuresis por presión y una diuresis por presión, de manera que la ingestión y la salida de sodio y agua se equilibran de nuevo. Incluso cuando hay aumentos grandes de la resistencia vascular renal o reducciones en el coeficiente capilar glomerular, el FG puede todavía normalizarse después de que la presión arterial aumente. Además, cuando la reabsorción tubular aumenta, como ocurre en la secreción excesiva de aldosterona, la excreción urinaria se reduce inicialmente, pero después vuelve a la normalidad a medida que la presión arterial sube. Luego después de que se produzca la hipertensión puede no haber signos evidentes de alteración en la excreción de sodio y agua aparte de la hipertensión. Como se explicó en el capítulo 19, la excreción normal de sodio y agua a una presión arterial elevada significa que la natriuresis por presión y la diuresis por presión se han reajustado a una presión arterial más elevada.

Hipertensión causada por lesión renal parcheada y aumento de la secreción renal de renina. Si una parte del riñón está isquémica y el resto no, como ocurre cuando una arteria renal se contrae intensamente, el tejido renal isquémico secreta grandes cantidades de renina. Esta secreción conduce a la formación de angiotensina II, lo que puede provocar hipertensión. La secuencia de acontecimientos más probable en la producción de la hipertensión, como se comentó en el capítulo 19, es: 1) el tejido renal isquémico excreta menos cantidad de la normal de agua y sal; 2) la renina secretada por el riñón isquémico, y el posterior aumento en la formación de angiotensina II, afecta al tejido renal no isquémico, lo que hace que retenga sal y agua, y 3) el exceso de sal y agua provoca hipertensión de la forma habitual.

Puede aparecer un tipo similar de hipertensión cuando zonas parcheadas de uno o los dos riñones se hacen isquémicas como resultado de la arteriosclerosis o de la lesión vascular en porciones específicas del riñón. Cuando esto ocurre, las nefronas isquémicas excretan sal y agua pero secretan mayores cantidades de renina, lo que aumenta la formación de angiotensina II. Estas concentraciones elevadas de angiotensina II reducen después la capacidad del resto de las nefronas, por lo demás normales, de excretar sodio y agua. Como resultado de ello se produce la hipertensión, lo que restaura la excreción renal global de sodio y agua, de manera que el equilibrio entre la ingestión y la pérdida de sal y agua se mantiene pero a expensas de una presión arterial elevada.

Las nefropatías que provocan una pérdida de todas las nefronas dan lugar a una insuficiencia renal que puede no causar hipertensión. La pérdida de un gran número de nefronas completas, como ocurre en la pérdida de un riñón y de parte del otro, casi siempre provoca una insuficiencia renal si la cantidad de tejido renal perdida es lo suficientemente grande. Si el resto de las nefronas son normales y la ingestión de sal no es excesiva, este trastorno podría no provocar una hipertensión clínicamente significativa porque incluso un ligero aumento de la presión arterial elevará el FG y reducirá la reabsorción de sodio lo suficiente para favorecer una excreción suficiente de sal y de agua en la orina, incluso con las pocas nefronas que quedan intactas. Pero un paciente con este tipo de anomalía puede hacerse muy hipertenso si se imponen situaciones estresantes adicionales, como tomar una cantidad grande de sal. En este caso, los riñones no pueden simplemente eliminar cantidades adecuadas de sal a una presión arterial normal con el pequeño número de nefronas funcionales que quedan. El aumento de la presión arterial restaura la excreción de sal y agua para compensar la ingestión de sal y agua en condiciones constantes.

El tratamiento eficaz de la hipertensión exige que se incremente la capacidad de los riñones de excretar sal y agua, bien por un aumento del FG o bien mediante un descenso de la reabsorción tubular, de manera que el equilibrio entre la ingestión y la excreción renal de sal y agua pueda mantenerse a presiones arteriales inferiores. Esto puede conseguirse con fármacos que bloqueen los efectos de las señales nerviosas y hormonales que hacen que los riñones retengan sal y agua (p. ej., con bloqueantes β -adrenérgicos, antagonistas del receptor de la angiotensina o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) o con diuréticos que inhiban directamente la reabsorción tubular de sal y agua.

Trastornos tubulares específicos

En el capítulo 27 apuntamos varios mecanismos responsables del transporte de diferentes sustancias a través de las membranas epiteliales tubulares. En el capítulo 3 también señalamos que cada enzima celular y cada proteína transportadora se forman en respuesta a un gen respectivo presente en el núcleo. Si cualquier gen necesario falta o es anormal, los túbulos pueden carecer de una de las proteínas transportadoras adecuadas o de una de las enzimas necesarias para el transporte de solutos por las células epiteliales tubulares renales. En otros casos, se produce un exceso de la enzima o la proteína portadora. Así, se producen muchos trastornos tubulares hereditarios en el transporte anómalo de sustancias individuales o grupos de sustancias a través de la membrana tubular. Además, la lesión de la membrana epitelial tubular por toxinas o isquemia puede dar lugar a trastornos tubulares renales importantes.

Glucosuria renal: los riñones son incapaces de reabsorber glucosa. En este trastorno, la glucemia puede ser normal, pero el mecanismo de transporte de la reabsorción tubular de glucosa se ve muy limitado o falta. En consecuencia, a pesar de una glucemia normal, pasan grandes cantidades de glucosa a la orina al día. Como la diabetes mellitus también se asocia a la presencia de glucosa en la orina, debe excluirse la glucosuria renal, que es un trastorno relativamente benigno, antes de hacer un diagnóstico de diabetes mellitus.

Aminoaciduria: los riñones son incapaces de reabsorber aminoácidos. Algunos aminoácidos comparten sistemas de transporte para la reabsorción, mientras que otros aminoácidos

tienen sus propios sistemas de transporte especiales. Es raro que una reabsorción deficiente de todos los aminoácidos dé lugar a una *aminoaciduria generalizada*; lo más frecuente es que las deficiencias de sistemas transportadores específicos den lugar a: 1) una *cistinuria esencial*, en la que grandes cantidades de cistina no se reabsorben y a menudo cristalizan en la orina para formar cálculos renales; 2) una *glicinuria simple*, en la que la glicina no se reabsorbe, o 3) una *β -aminoisobutírica aciduria*, que aparece en alrededor del 5% de todas las personas pero aparentemente sin relevancia clínica.

Hipofosfatemia renal: los riñones son incapaces de reabsorber fosfato. En la hipofosfatemia renal, los túbulos renales no reabsorben cantidades suficientes de iones fosfato cuando la concentración de fosfato en los líquidos corporales alcanza cifras muy bajas. Este trastorno no suele provocar anomalías inmediatas graves, porque la concentración de fosfato en el líquido extracelular puede variar ampliamente sin provocar una disfunción celular importante. A lo largo de un período largo, una concentración baja de fosfato reduce la calcificación ósea, lo que hace que la persona presente raquitismo. Este tipo de raquitismo es refractario al tratamiento con vitamina D, al contrario que la respuesta rápida del tipo habitual de raquitismo, como se expone en el capítulo 79.

Acidosis tubular renal: los riñones son incapaces de secretar iones hidrógeno. En este trastorno, los túbulos renales son incapaces de secretar cantidades adecuadas de iones hidrógeno. Como resultado se pierden continuamente grandes cantidades de bicarbonato de sodio por la orina. Esto provoca un estado continuo de acidosis metabólica, como se comentó en el capítulo 30. Este tipo de anomalía renal puede deberse a enfermedades hereditarias o a una lesión generalizada de los túbulos renales.

Diabetes insípida nefrógena: los riñones son incapaces de responder a la hormona antidiurética. Los túbulos renales no responden en ocasiones a la hormona antidiurética, lo que hace que se excreten grandes cantidades de orina diluida. Mientras la persona reciba agua abundante, este trastorno rara vez provoca dificultades importantes. Sin embargo, cuando no se dispone de cantidades de agua adecuadas, la persona se deshidrata con rapidez.

Síndrome de Fanconi: un defecto generalizado de la reabsorción de los túbulos renales. El síndrome de Fanconi suele asociarse a una mayor excreción urinaria de casi todos los aminoácidos, glucosa y fosfato. En los casos graves también se observan otras manifestaciones, como: 1) la incapacidad de reabsorber bicarbonato de sodio, lo que provoca una acidosis metabólica; 2) la mayor excreción de potasio y a veces de calcio, y 3) la diabetes insípida nefrógena.

Hay múltiples causas de síndrome de Fanconi, que dan lugar a una incapacidad generalizada de las células tubulares renales de transportar diversas sustancias. Algunas de estas causas son: 1) los defectos hereditarios en los mecanismos de transporte celular; 2) las toxinas o fármacos que lesionan las células epiteliales del túbulo renal, y 3) la lesión de las células tubulares debida a la isquemia. Las células tubulares proximales se ven afectadas especialmente en el síndrome de Fanconi causado por la lesión tubular, porque estas células reabsorben y secretan muchos de los fármacos y toxinas que pueden provocar lesiones.

Síndrome de Bartter: reducción de la reabsorción de sodio, cloruro y potasio en las asas de Henle. El *síndrome de Bartter* es un trastorno autosómico recesivo causado por un deterioro de la función del cotransportador de 1-sodio, 2-cloruro, 1-potasio, o por defectos en los canales del potasio en la membrana luminal o de los canales de cloruro en la membrana basolateral del asa gruesa ascendente de Henle. Estos trastornos producen un aumento en la excreción de agua,

sodio, cloruro, potasio y calcio en los riñones. La pérdida de sal y agua conduce a una ligera depleción de volumen, que provoca la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El aumento de la aldosterona y el elevado flujo tubular distal, debido a un deterioro de la reabsorción en el asa de Henle, estimulan la secreción de potasio e hidrógeno en los túbulos colectores, lo que provoca hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Síndrome de Gitelman: reducción de la reabsorción de cloruro de sodio en los túbulos distales. El síndrome de Gitelman es un trastorno autosómico recesivo del cotransportador de cloruro de sodio sensible a la tiacida en los túbulos distales. Los pacientes con síndrome de Gitelman tienen algunas de las mismas características que los que padecen síndrome de Bartter: pérdida de sal y agua, ligera depleción del volumen de agua y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, si bien estas anomalías suelen ser menos graves en el síndrome de Gitelman.

Como los defectos tubulares en los síndromes de Bartter o de Gitelman no pueden corregirse, el tratamiento se centra normalmente en reponer las pérdidas de cloruro de sodio y potasio. Algunos estudios sugieren que para corregir la hipopotasemia pueden ser de utilidad el bloqueo de la síntesis de prostaglandina con fármacos antiinflamatorios no esteroideos y la administración de antagonistas de la aldosterona, como la espironolactona.

Síndrome de Liddle: aumento de la reabsorción de sodio. El *síndrome de Liddle* es un trastorno autosómico dominante que procede de varias mutaciones en el canal del sodio epitelial (ENaC) sensible a la amilorida en los túbulos distales y colectores. Estas mutaciones provocan una actividad excesiva del ENaC, lo que provoca la mayor reabsorción de sodio y agua, hipertensión y alcalosis metabólica similar a los cambios que tienen lugar con la secreción excesiva de aldosterona (aldosteronismo primario).

Sin embargo, los pacientes con síndrome de Liddle presentan niveles menores de aldosterona debido a la retención de sodio y a las disminuciones compensatorias en secreción de renina y los niveles de angiotensina II, lo que a su vez reduce la secreción suprarrenal de aldosterona. Afortunadamente, el síndrome de Liddle puede tratarse con amilorida diurética, que bloquea el exceso de actividad del ENaC.

Tratamiento de la insuficiencia renal mediante trasplante o por diálisis con un riñón artificial

La pérdida grave de la función renal, ya sea crónica o aguda, es una amenaza para la vida y exige retirar los productos de desecho tóxicos y normalizar el volumen de líquido corporal y su composición. Esto puede conseguirse mediante un trasplante de riñón o por diálisis con un riñón artificial. Sólo en EE. UU., más de 500.000 pacientes están recibiendo actualmente algún tipo de tratamiento para NT.

El trasplante con éxito de un único riñón de un donante a un paciente con NT puede restaurar la función renal hasta un nivel que es suficiente para mantener esencialmente la homeostasis normal de líquidos y electrolitos del organismo. Aproximadamente, cada año se realizan en EE. UU. 16.000 trasplantes de riñón. Los pacientes que reciben trasplantes de riñón suelen vivir más y tienen menos problemas de salud que aquellos que se mantienen con diálisis. Se requiere el mantenimiento de un tratamiento inmunosupresor para casi todos los pacientes, como ayuda para prevenir

el rechazo agudo y la pérdida del riñón trasplantado. Algunos de los efectos colaterales de los fármacos que suprimen el sistema inmunitario son un mayor riesgo de infecciones y de ciertas formas de cáncer, aunque la magnitud del tratamiento inmunosupresor suele reducirse a lo largo del tiempo para reducir estos riesgos en gran medida.

Sólo en EE. UU. más de 350.000 personas con insuficiencia renal irreversible o extirpación total de los riñones se mantienen crónicamente con diálisis con riñones artificiales. La diálisis se utiliza también en ciertos tipos de insuficiencia renal aguda como medida temporal hasta que los riñones reanuden su función. Si la pérdida de la función renal es irreversible, es necesario realizar la diálisis de forma continua para mantener la vida. Como la diálisis no puede mantener una composición corporal completamente normal ni puede sustituir todas las múltiples funciones que desempeñan los riñones, se deteriora mucho la salud de los pacientes mantenidos con riñones artificiales.

Principios básicos de la diálisis. El principio básico del riñón artificial es hacer pasar la sangre a través de conductos muy pequeños rodeados de una membrana fina. En el otro lado de la membrana hay un líquido dializador al que pasan mediante difusión las sustancias no deseadas de la sangre.

La figura 31-8 muestra los componentes de un tipo de riñón artificial en el que la sangre fluye continuamente entre dos membranas finas de celofán; fuera de la membrana está el líquido dializador. El celofán es lo suficientemente poroso para permitir a

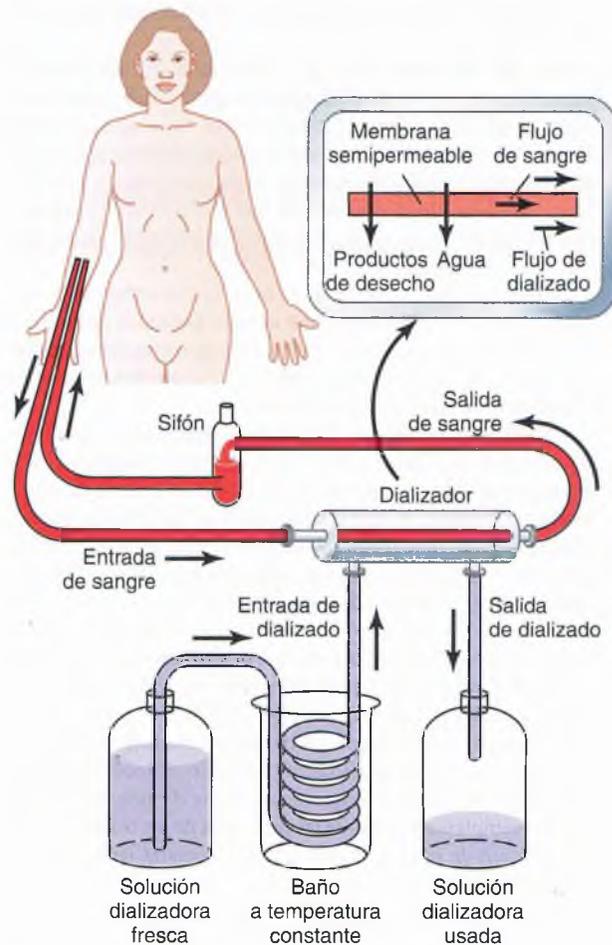


Figura 31-8 Principios de la diálisis con un riñón artificial.

© Elsevier. Fotocopiar con autorización es un delito.

los constituyentes del plasma, excepto a las proteínas, difundir en las dos direcciones: desde el plasma hacia el líquido de diálisis o desde este hacia el plasma. Si la concentración de una sustancia es mayor en el plasma que en el líquido dializador, habrá una transferencia neta de la sustancia desde el plasma hacia el líquido dializador.

El movimiento de soluto a través de la membrana de diálisis depende de: 1) el gradiente de concentración del soluto entre las dos soluciones; 2) la permeabilidad de la membrana al soluto; 3) el área superficial de la membrana, y 4) el tiempo que la sangre permanezca en contacto con la membrana.

De este modo, la intensidad máxima de transferencia de solutos tiene lugar inicialmente cuando el gradiente de concentración es mayor (cuando la diálisis empieza) y pierde intensidad cuando el gradiente de concentración se disipa. En un sistema de flujo, como en el caso de la «hemodiálisis», en el que la sangre y el líquido del dializado fluyen a través del riñón artificial, la disipación del gradiente de concentración puede reducirse y optimizarse la difusión de solutos a través de la membrana aumentando el flujo de sangre, del líquido dializador o de ambos.

En la operación normal del riñón artificial, la sangre fluye de forma continua o intermitente de nuevo a la vena. La cantidad total de sangre en el riñón artificial en cualquier momento suele ser menor de 500 ml, el flujo de varios cientos de mililitros por minuto y el área superficial total de difusión entre 0,6 y 2,5 m². Para evitar la coagulación de la sangre en el riñón artificial se infunde una pequeña cantidad de heparina en la sangre a medida que entra en el riñón artificial. Además de la difusión de solutos, la transferencia en masa de solutos y agua puede conseguirse aplicando una presión hidrostática que fuerce a los solutos a través de las membranas del dializador; este tipo de filtración se llama *flujo masivo*.

Líquido dializador. La tabla 31-7 compara los constituyentes de un líquido dializador típico con los del plasma normal y el plasma urémico. Obsérvese que las concentraciones de iones y otras sustancias en el líquido dializador no son las mismas que en el plasma normal y el plasma urémico. En cambio, están ajustados a concentraciones que provocan un movimiento adecuado de agua y solutos a través de la membrana durante la diálisis.

Obsérvese que no hay fosfato, urea, urato, sulfato ni creatinina en el líquido dializador, que sí están presentes en concentraciones altas en la sangre urémica. Luego, cuando se dializa a un paciente urémico, estas sustancias se pierden en grandes cantidades hacia el líquido dializador.

La eficacia del riñón artificial puede expresarse en términos de cantidad de plasma que se libera de ciertas sustancias cada minuto que, como se expone en el capítulo 27, es la principal forma de expresar la eficacia funcional de los propios riñones eliminando del organismo las sustancias no deseadas. La mayoría de los riñones artificiales puede eliminar urea del plasma con una intensidad de 100-225 ml/min, lo que muestra que al menos para la excreción de la urea, el riñón artificial puede funcionar dos veces más rápido que dos riñones normales juntos, cuyo aclaramiento de la urea es de sólo 70 ml/min. Pero el riñón artificial se usa sólo unas 4-6 h al día tres veces a la semana. Luego el aclaramiento global del plasma todavía está muy limitado con el riñón artificial respecto a los riñones normales. También es importante tener en cuenta que el riñón artificial no puede reemplazar algunas de las funciones de los riñones, como la secreción de eritropoyetina, que es necesaria para producir eritrocitos.

Tabla 31-7 Comparación del líquido dializador con el plasma normal y el plasma urémico

Constituyentes	Plasma normal	Líquido dializador	Plasma urémico
Electrólitos (mEq/l)			
Na ⁺	142	133	142
K ⁺	5	1	7
Ca ⁺⁺	3	3	2
Mg ⁺⁺	1,5	1,5	1,5
Cl ⁻	107	105	107
HCO ₃ ⁻	24	35,7	14
Lactato ⁻	1,2	1,2	1,2
HPO ₄ ⁻	3	0	9
Urato ⁻	0,3	0	2
Sulfato ⁻	0,5	0	3
Otros			
Glucosa	100	125	100
Urea	26	0	200
Creatinina	1	0	6

Bibliografía

- Andreoli TE, ed: *Cecil's Essentials of Medicine*, ed 6, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S et al.: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, *Hypertension* 51:1403, 2008.
- Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol* 17:1503, 2006.
- Grantham JJ: Clinical practice, Autosomal dominant polycystic kidney disease, *N Engl J Med* 359:1477, 2008.
- Griffin KA, Kramer H, Bidani AK: Adverse renal consequences of obesity, *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F685, 2008.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al: Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. In Lip GYP, Hall JE, eds: *Comprehensive Hypertension*, New York, 2007, Elsevier, pp 447-468.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Mitch WE: Acute renal failure. In Goldman F, Bennett JC, editors: *Cecil Textbook of Medicine*. ed 21, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 567-570.
- Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure, *J Am Soc Nephrol* 14:265, 2003.
- Rodríguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 19:1855, 2008.
- Rossier BC, Schild L: Epithelial sodium channel: Mendelian versus essential hypertension, *Hypertension* 52:595, 2008.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 42:1050, 2003.
- Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure, *JAMA* 289:747, 2003.
- United States Renal Data System. <http://www.usrds.org/>.
- Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease, *J Am Soc Nephrol* 13:798, 2002.