

Gabriel Aranalde, Guillermo Mujica
Rut Agüero, Daniel Velzi

FISIOLOGÍA RENAL

 **CORPUS**
EDITORIAL Y DISTRIBUIDORA



FISIOLOGÍA RENAL

Gabriel Aranalde





Aranalde, Gabriel

Fisiología renal. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2015.

432 p.; 24x16 cm.

ISBN 978-987-1860-28-9

1. Fisiología . I. Título

CDD 612

DERECHOS RESERVADOS

© 2015 Corpus Editorial y Distribuidora

editorial@corpuslibros.com

garanalde@corpuslibros.com

www.corpuslibros.com

Tucumán 2180 – Tel/Fax (+54) 11 4373 5128 / 4371 7914

(C1050AAR) Buenos Aires – Argentina

Editor: Esteban Oscar Mestre

Tirada: 1000 ejemplares

ISBN: 9789871860289



No está permitida la reproducción total o parcial de esta obra, ni su tratamiento o transmisión por cualquier medio o método, sin autorización escrita de la Editorial.

Autores

Gabriel Ignacio Aranalde

Doctor en Medicina - Universidad Nacional de Rosario.

Posdoctorado en la Universidad Nacional de Rosario.

Miembro de la Comisión de la Carrera de Doctorado en Medicina, Fonoaudiología y Enfermería - Universidad Nacional de Rosario.

Miembro de la Comisión del Post-Doctorado de la Universidad Nacional de Rosario.

Docente de la Carrera de Posgrado de Nefrología - Universidad Nacional de Rosario.

Especialista en Medicina Interna – Colegio de Médicos de la Provincia de Santa Fe, Segunda Circunscripción.

Convalidación de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica - Universidad Nacional de Rosario.

Jefe de Internación de Clínica Médica del Hospital de Emergencias “Dr Clemente Alvarez” de la ciudad de Rosario.

Jefe de guardia de Clínica Médica del Hospital de Emergencias “Dr Clemente Alvarez” de la ciudad de Rosario.

Especialista en Medicina de Emergencias y Desastres - Colegio de Médicos de la Provincia de Santa Fe, Segunda Circunscripción.

Docente de la Carrera de Post Grado de Clínica Médica - Universidad Nacional de Rosario .

Jefe de trabajos prácticos dedicación semi-exclusiva de la Cátedra de Fisiología Humana - Universidad Nacional de Rosario.

Responsable Académico de la Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Rosario.

Miembro del Comité de Docencia e Investigación Interdisciplinario del Hospital de Emergencias “Dr Clemente Alvarez” de la ciudad de Rosario.

Autor del libro “Cálculos Scores y Abordajes en Medicina Interna”. Editorial Corpus. Best seller de la Editorial.

Autor del libro “Medio Interno: de las bases a la clínica”. Editorial Corpus.

Autor de varios capítulos en libros de Medicina Interna.

Autor de más de 50 trabajos científicos presentados en Congresos y eventos afines.

Autor de más de 60 producciones científicas publicadas en artículos de revista y libros de medicina.

Integrante de Jurados de Concursos Municipales.

Integrante de mesa examinadora de Áreas constitutivas de primer y segundo año de la Carrera de Medicina.

Evaluador de Tesis de Doctorado en Medicina, Fonoaudiología y Enfermería - Universidad Nacional de Rosario.

Disertante en más de 80 Cursos, Programas de actualizaciones, Programas de homologación y Programas de nivelación.

Guillermo Mujica

Jefe de Trabajos Prácticos dedicación exclusiva. Cátedra de Fisiología Humana - Universidad Nacional de Rosario

Rut Agüero

Doctora en medicina en la Universidad de Buenos Aires.

Directora actual de la Carrera de Carrera de Doctorado en Medicina, Fonoaudiología y Enfermería - Universidad Nacional de Rosario.

Profesora Adjunta Dedicación Exclusiva de la Cátedra de Fisiología Humana - Universidad Nacional de Rosario.

Investigadora categoría 2 según el Sistema de Categorización para incentivos de docentes universitarios.

Ex-investigadora del CONICET.

Autora de artículos de investigación original en revistas nacionales con referato.

Autora de capítulos de libros y numerosas intervenciones en congresos.

Ganadora de premios estímulo a la investigación científica nacionales e internacionales.

Jurado de tesis y concursos docentes.

Par Evaluadora de CONEAU de carreras de grado (Medicina) y en la evaluación de Investigadores y proyectos de investigación de UNR, UNLP y UCEL.

Miembro del programa de Pensamiento Complejo perteneciente al Centro de Estudios Interdisciplinarios (CEI) de la Universidad Nacional de Rosario.

Participante en tareas de gestión varias

Daniel Velzi

Jefe de Trabajos Prácticos dedicación exclusiva. Cátedra de Fisiología Humana - Universidad Nacional de Rosario

Dedicatorias

Gabriel Aranalde

A mi familia, motivo de mi existencia.

Guillermo Mujica

A mi esposa y mis hijos que me apoyan todos los días

Rut Agüero

A aquellos que me han inspirado en la reconstrucción permanente de mis aspiraciones profesionales

Daniel Velzi

A mis padres y Adriana, por su infinita paciencia.

Colaboradores

Adriani Santiago

*Jefe de Residentes Cátedra de Clínica Médica Hospital Centenario.
Ex Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Fisiología Humana.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

Boglioli Analía R.

*Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Anatomía Normal.
Instructora de Disectores Museo de Ciencias Morfológicas Dr. J.C. Fajardo.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

Bollini Adriana

*Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Biofísica.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

Calgaro Graciela C.

*Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Anatomía Normal.
Instructora de Disectores Museo de Ciencias Morfológicas Dr. J.C. Fajardo.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

Cesolari José A. M.

*Profesor Titular - Cátedra de Histología y Embriología.
Sub Director - Escuela de Medicina.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

Calvi Bruno J.

*Profesor Adjunto - Cátedra de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética.
Instituto Universitario Italiano de Rosario.
Docente - Cátedra de Histología y Embriología.
Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.*

Conde Hernán

*Médico Especialista en Medicina Interna.
Médico Especialista en Terapia Intensiva.
Staff del Servicio de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Emergencias "Dr Clemente Álvarez".*

Fadlala José M.

*Diagnóstico por imágenes.
Radiología intervencionista.
Jefe de Radiología, Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez.*

Figueroa Nora

Doctora en Bioquímica.

Profesora Adjunta Cátedra de Fisiología Humana.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

García Fabiana

Doctora en Ciencias Biológicas.

Jefe de Trabajos Prácticos Cátedra de Fisiología Humana.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Investigadora Adjunta del CONICET.

Gennaro María V.

Jefa del Servicio de Anatomía Patológica

Hospital de Emergencias Dr. Clemente Álvarez.

Luquita Alejandra

Doctora.

Profesora Adjunta Cátedra de Biofísica.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Pizzuto Gloria

Profesora Adjunta Semiología Clínica.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Presidente Fundación Fatiga Crónica y Fibromialgia Pizzuto.

Presidente Asociación Medicina Familiar y General de Rosario.

Directora Médica Centro Médico Integral de Atención Familiar(CeMIF).

Directora Cursos Posgrados en Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE) Rosario.

Docente Asociación Argentina para el estudio del Dolor- Capítulo argentino de la Internacional Association for Study of Pain (IASP) 2012.

Quiroga Néstor I.

Disector del Museo de Ciencias Morfológicas Dr. J.C. Fajardo. Cátedra de Anatomía Normal.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Mazzola Gerardo

Ex Residente de la Carrera de Posgrado de Clínica Médica. Universidad Nacional de Rosario.

Residente de la Carrera de Posgrado de Diagnóstico por Imágenes. Facultad de Ciencias Médicas.

Universidad Nacional de Rosario.

Negri Mariana

Médica Especialista en Medicina Interna.

Staff del Servicio de Clínica Médica del Hospital de Emergencias "Dr Clemente Álvarez".

Docente de Capacitación de Postgrado del Colegio Médico de Rosario.

Instructora de Residentes de la Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Docente de la Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Pijoan Malén

Doctora en Medicina.

Médica Especialista en Urología.

Médica Especialista en Andrología.

Uróloga de planta del Servicio de Urología del Sanatorio Parque.

Rassia Marta

Profesora Emérita.

Doctora en Bioquímica.

Ex Profesora Titular Cátedra Biofísica.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Redín Ivana

Médica Patóloga de planta del Servicio de Anatomía Patológica

Hospital de Emergencias "Dr Clemente Álvarez".

Sánchez Ariel

Doctor en Medicina.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Especialista en Endocrinología y Osteología.

Ex-presidente de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología y de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral.

Scott Débora

Médica especialista en Pediatría. Universidad Nacional de Rosario.

Médica especialista en Nefrología Pediátrica. Colegio de Médicos Rosario.

Carrera de especialista en Nefrología y Medio Interno. Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas.

Nefróloga Infantil en el Hospital de Niños Zona Norte. Rosario.

Post grado en Nefrología Infantil. Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires. Distrito III. Morón.

Post Grado en Diálisis Peritoneal. Asociación de Nefrología de Buenos Aires.

Post grado en Transplante Renal. Ancba. Buenos Aires.

Yaber Fabián

Doctor en Medicina.

Profesor Adjunto Cátedra de Anatomía Normal.

Prof. Adjunto Cátedra de Urología.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Rosario.

Prólogo

Ha nacido un libro, resultado de la medulosa decisión de un grupo de personas poseedoras de una sólida formación profesional y docente, y que han plasmado con seriedad y solvencia el estudio del medio interno y la homeostasis, desde los contenidos básicos hasta los procesos más complejos.

Este volumen está concebido en capítulos abordados en forma atractiva, siguiendo un orden rigurosamente lógico. La claridad en el enfoque de cada tema hace de esta obra un imprescindible auxiliar de la enseñanza; en cada párrafo se advierte la preocupación de sus autores en volcar las ideas en términos precisos, tornando lo arduo y difícil en ameno y fácil. Cuenta además con una criteriosa selección de tablas, figuras y esquemas de impecable diseño, que contribuyen de manera eficaz a fijar conceptos. ¿Qué más puede pedirse a un texto?

Para la comunidad científica la aparición de un libro es un motivo de inmensa alegría, pues el acontecimiento es casi comparable al nacimiento de un nuevo ser, fruto de la reflexión y del amor.

Así es: ha nacido un libro, bien organizado, que al abrir sus páginas anhela brindar más luz a quienes lo consulten.

Septiembre de 2014
Prof. Dr. Juan Carlos Picena

Índice General

01 Introducción al Medio Interno y Homeostasis / 23

Sección 1 / Arquitectura renal

02 Anatomía renal / 27

Situación anatómica.....	27
Configuración externa.....	28
Medios de fijación.....	29
Relaciones.....	29
Configuración interna.....	33
Vascularización.....	33
<i>Arterias</i>	33
<i>Venas</i>	35
<i>Linfáticos</i>	36
Inervación.....	36

03 Histología renal / 39

Introducción.....	39
Riñones.....	39
<i>Función renal</i>	39
<i>Anatomía renal</i>	40
<i>Histología renal</i>	40
Corpúsculo renal.....	41
Segmento del cuello.....	46
Túbulo proximal.....	47
Rama delgada del asa de Henle.....	48
Túbulo distal.....	49
Conductos colectores intrarrenales.....	50
Aparato yuxtaglomerular.....	51
Intersticio renal.....	53
Vasos sanguíneos.....	54
Vías urinarias.....	55

Sección 2 / Metabolismo del agua

04 Propiedades fisico-químicas del agua / 59

¿Qué es el agua?.....	59
El agua en la naturaleza.....	60
<i>Ciclo del agua: hielo, agua, vapor</i>	60
El agua y los seres vivos.....	61
<i>La calidad del agua</i>	62
<i>Propiedades del agua</i>	62

05 Soluciones y concentraciones / 67

Introducción	67
Dispersiones	67
Estabilidad.....	68
<i>Clasificación</i>	68
Soluciones verdaderas	68
<i>Factores que influyen en la solubilidad del soluto</i>	68
Concentración de una solución	69
<i>Formas de expresar la concentración de una solución</i>	69
Empírica.....	69
Molaridad.....	69
Normalidad o equivalencia.....	70
Ley de electroneutralidad.....	71
Osmolaridad.....	71
Diferencia entre concentración y cantidad de soluto	72
Preparación de una solución	73
Dilución	73

06 El fenómeno de la ósmosis / 75

Introducción	75
Aspectos fundamentales de la ósmosis	76
Presión osmótica	78
<i>Presión osmótica real. Coeficiente osmótico</i>	80
<i>Soluciones iso, hipo e hiperosmóticas</i>	82
Comportamiento osmótico de soluciones proteicas	82
Fenómeno de ósmosis inversa	83
Intercambio de agua entre los compartimentos líquidos del organismo	84
<i>Intercambio de agua entre la célula y el líquido extracelular</i>	84
Efectos de los solutos sobre el flujo osmótico de agua y el volumen celular.....	84
Coeficiente de reflexión o coeficiente de Staverman (σ).....	86
Tonicidad de soluciones.....	86
<i>Intercambio de agua entre plasma y líquido intersticial</i>	87
Equilibrio de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas. Hipótesis de Starling.....	89

07 Metabolismo del agua y su regulación / 91

Introducción	91
Compartimentos líquidos corporales	92
Intercambio de agua con el medio externo	95
<i>Ganancia de agua</i>	95
<i>Pérdida de agua</i>	96
Excreción de orina	97
<i>Intersticio medular hiperosmótico</i>	98
Sistema multiplicador de contracorriente.....	98
Cinética de transporte de la urea a lo largo del nefrón.....	101
Cinética hidroelectrolítica del túbulo distal y túbulos colectores.....	102
Sistema intercambiador de contracorriente.....	102
<i>Niveles plasmáticos de ADH</i>	102
Activación del reflejo.....	103
Síntesis de ADH.....	103

Regulación de la liberación de ADH	105
Receptores	107
Mecanismo de acción	107
Estructuras de las acuaporinas	111
Distribución de las acuaporinas a nivel renal	111

Sección 3 / Metabolismo electrolítico

08 Metabolismo del sodio y su regulación / 119

Introducción	119
Control de la excreción de sodio	119
<i>Manejo del sodio en el túbulo contorneado proximal</i>	120
Cotransporte sodio-soluto	121
Contratransporte sodio-hidrógeno	122
Transporte de sodio impulsado por cloro	124
<i>Manejo del sodio en el asa de Henle</i>	125
<i>Manejo del sodio en el túbulo contorneado distal y túbulo conector</i>	128
<i>Manejo del sodio en el túbulo colector</i>	129
Regulación del balance de sodio	131
<i>Introducción</i>	131
<i>Ingesta de sodio</i>	132
<i>Excreción de sodio</i>	133
Sensores de cambios del volumen del líquido extracelular	133
Respuesta efectora	134

09 Metabolismo del potasio y su regulación / 157

Introducción	157
Balance interno de potasio	158
<i>Potencial transmembrana de reposo</i>	158
<i>Bomba $Na^+ - K^+$-ATPasa</i>	161
<i>Insulina</i>	161
<i>Catecolaminas</i>	162
<i>Aldosterona</i>	163
<i>pH</i>	163
<i>Osmolaridad</i>	164
<i>Concentración de aniones intracelulares</i>	165
<i>Ejercicio</i>	165
<i>Tasa de recambio celular</i>	166
Balance externo del potasio	167
<i>Manejo del potasio en el túbulo contorneado proximal</i>	168
<i>Manejo del potasio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle</i>	169
<i>Manejo del potasio en el túbulo colector cortical</i>	172
Canales específicos de potasio	172
Contratransportadores	174
Cotransportadores	175
<i>Factores reguladores de la secreción de potasio</i>	175
<i>Evaluación de la excreción de potasio</i>	180
Efectos fisiológicos del potasio	183

10 Metabolismo del calcio y su regulación / 189

Metabolismo general del calcio	189
<i>Efectos de la vitamina D sobre el intestino</i>	191
<i>Digestión y disponibilidad de calcio</i>	191
Metabolismo intracelular del calcio	193
<i>El calcio como segundo mensajero</i>	194
Manejo renal del calcio	195
Reguladores del metabolismo cálcico	199
<i>Hormona paratiroidea</i>	199
<i>Vitamina D</i>	203
<i>Homeostasis mineral</i>	204

11 Metabolismo del fósforo y su regulación / 207

Introducción	207
Metabolismo general del fósforo	208
Metabolismo renal del fósforo	208
Factores reguladores del metabolismo del fósforo	210
<i>Hormona paratiroidea y calcitriol</i>	211
<i>Niveles dietarios de fosfato</i>	211
<i>Fosfatoinas</i>	211
<i>Eje endócrino hueso-riñón-paratiroides</i>	213

12 Metabolismo del magnesio y su regulación / 217

Introducción	217
Distribución corporal	218
Rol fisiológico	220
Absorción intestinal	222
Excreción renal	223

Sección 4 / Metabolismo de compuestos orgánicos

13 Metabolismo de compuestos orgánicos / 229

Introducción	229
Reabsorción de nutrientes orgánicos	230
<i>Reabsorción de glucosa</i>	231
<i>Manejo renal de proteínas y péptidos</i>	232
Secreción de aniones orgánicos	234
<i>Ácido paraaminohipúrico</i>	236
<i>Ácido úrico</i>	237
Secreción de cationes orgánicos	239

Sección 5 / Depuración renal

14 Circulación renal y filtración glomerular / 245

Introducción.....	245
Origen y disposición anatómica de la circulación renal.....	245
Perfil de presiones en la unidad nefrovascular y dinámica de los capilares glomerulares y peritubulares	246
Interrelaciones entre el flujo sanguíneo renal y la dinámica de filtración glomerular.....	246
La membrana de filtración. Relación estructura - función	249
<i>Factores que determinan la K_f</i>	252
Valoración de la filtración glomerular	252
Constancia y regulación de la velocidad de filtración glomerular.....	253
Interrelaciones entre el flujo sanguíneo renal y la dinámica de los capilares peritubulares	253
Los capilares medulares.....	254
El aparato yuxtaglomerular.....	255
Magnitud del flujo renal	255
Medición del flujo sanguíneo renal	255
Control del flujo sanguíneo renal.....	257
<i>Efecto de los cambios selectivos de las resistencias arteriolas aferente y eferente sobre el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular</i>	257
<i>Mecanismos de regulación de las resistencias arteriolas renales</i>	258
<i>El mecanismo de autorregulación de la circulación renal</i>	258
<i>Relación entre el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular (RTG) y el mecanismo liberador de renina.....</i>	262
<i>Control de la hemodinamia renal por factores humorales.....</i>	262
El mecanismo renina angiotensina.....	262
Factores endoteliales y parácrinos que afectan la microvasculatura renal	263
<i>Control nervioso de la circulación renal.....</i>	264

Sección 6 / Metabolismo ácido básico

15 Potencial de hidrogeniones - pH / 269

Introducción.....	269
¿Qué es un ácido?	269
¿Qué es una base?	270
Sustancias anfóteras	270
Ácidos y bases fuertes y débiles	270
Equilibrio químico. Ley de acción de las masas	271
Principio del equilibrio móvil (Le Chatellier).....	272
Neutralización	273
Potencial hidrógeno: pH	273
<i>Medida de la acidez o alcalinidad de una solución</i>	273

16 Mezclas reguladoras / 275

Introducción.....	275
Mezclas reguladoras o soluciones tampón o buffers	276

<i>Ecuación de Henderson- Hasselbach</i>	276
<i>Mecanismos de acción amortiguadora</i>	277
<i>Comportamiento de la mezcla frente al agregado de un ácido y/o base fuerte</i>	277
<i>Capacidad o eficacia amortiguadora</i>	278
<i>Propiedades de las mezclas reguladoras</i>	278
Buffers fisiológicos	279
<i>Bases buffers o aniones ph dependientes</i>	280
Sistema de los fosfatos	281
Sistemas de los ácidos orgánicos y sus sales	281
Sistema del amonio	281
Sistemas de aminoácidos y proteínas	282
Sistema del bicarbonato	282
Sistema de la hemoglobina	283
Concepto de exceso de bases	285

17 Mecanismos compensatorios renales del estado ácido-base / 287

Introducción	287
Acidificación renal	287
Excreción renal de ácidos	289
<i>Transporte de H^+ / CO_3H a lo largo del nefrón</i>	290
<i>Reabsorción de CO_3H</i>	290
Túbulo contorneado proximal	290
Asa de Henle	292
Nefrona distal	292
Túbulo contorneado distal y túbulo conector	293
Túbulo colector cortical	293
Túbulo colector medular	293
<i>Formación de nuevo bicarbonato</i>	294
Generación de acidez titulable	294
Generación de acidez no titulable	295
<i>Regulación del transporte de H^+ / CO_3H a lo largo del nefrón</i>	297
Descenso de la $[CO_3H^-]$ sérico	297
Incremento de la pCO_2 arterial	298
Cortisol	298
Endotelina	298
Incremento de la carga filtrada de CO_3H	298
Contracción del volumen del líquido extracelular	298
Angiotensina II	298
Aldosterona	299
Hipopotasemia	299
Hormona paratiroidea	299

18 Regulación respiratoria del estado ácido base / 303

Introducción	303
Hipercapnia	304
Hipocapnia	304
Concepto de los desequilibrios ácido-básicos pulmonares	304
Regulación respiratoria del equilibrio ácido-básico	305

Control Pontobulbar	306
Quimiorreceptores arteriales periféricos	306
Quimiorreceptores centrales	308
Respuesta ventilatoria ante cambios metabólicos del pH	309
Alcalosis metabólica	309
Acidosis metabólica	309
Alteración del estado ácido-base en los trastornos pulmonares	310
Acidosis respiratoria	311
Alcalosis respiratoria	311

19 Bases fisiológicas del estado ácido-base / 313

Introducción	313
Reseña histórica	313
Bases fisiológicas	314
Interpretación de las alteraciones del EAB	317
<i>Interpretación fisiológica, tradicional ó descriptiva</i>	318
Ecuación de Henderson-Hasselbach	318
Ley de acción de masas	318
Acidosis metabólica aguda	322
Acidosis metabólica mixta	325
Alcalosis metabólica aguda	325
Alcalosis metabólica mixta	327
Acidosis respiratoria aguda	327
Acidosis respiratoria crónica	331
Acidosis respiratoria mixta	332
Alcalosis respiratoria aguda	333
Alcalosis respiratoria crónica	335
Alcalosis respiratoria mixta	335
Anión gap	338
Secuencia interpretativa de las alteraciones del EAB	
según el método fisiológico o descriptivo	340
Ventajas y desventajas del método fisiológico	341
<i>Interpretación semicuantitativa ó por exceso de bases</i>	341
Exceso de bases	341
Ventajas y desventajas del método semicuantitativo	344
Secuencia interpretativa de las alteraciones del EAB según el método semicuantitativo	344
<i>Interpretación por método cuantitativo, fisicoquímico ó de Stewart</i>	344
Diferencia de iones fuertes (SID)	345
Concentración total de ácidos débiles (A_{TOT})	347
Secuencia interpretativa del EAB mediante el método de Stewart	347
Ventajas y desventajas del método fisico-químico	349
<i>Correlación clínica de los tres métodos de interpretación del EAB</i>	349

Sección 7 / Semiología renal

20 Semiología renal I / Interrogatorio y examen físico / 357

Introducción	357
Interrogatorio	357

<i>Antecedentes personales</i>	357
<i>Dolor</i>	358
<i>Alteraciones de la micción</i>	359
<i>Alteraciones de la diuresis</i>	361
<i>Edemas</i>	364
<i>Modificaciones en el aspecto de la orina</i>	364
Examen físico	365
<i>Inspección</i>	365
<i>Palpación</i>	366
Procedimiento bimanual de Guyon	366
Peloteo renal	366
Maniobra de Glenard	367
Método de Goelet	367
Maniobra de Israel	368
Maniobra de Montenegro	368
Maniobra de Petit	369
Puntos dolorosos renouretrales	369
<i>Percusión</i>	371
<i>Auscultación</i>	371

21 Semiología renal 2 / Imágenes / 373

Introducción	373
Tomografía computada multicorte	373
Resonancia magnética nuclear	375
Ecografía	376
Radiología	378

22 Semiología renal 3 / Análisis de orina / 383

Introducción	383
Examen físico	384
Examen químico	385
Examen del sedimento	390

Sección 8 / Fisiología renal en situaciones especiales

23 Fisiología renal del recién nacido / 399

Introducción	399
El riñón fetal	399
El riñón neonatal	401
<i>Función glomerular</i>	402
Agentes vasoconstrictores	402
Agentes vasodilatadores	403
<i>Función tubular</i>	403
Sodio	403
Potasio	404
Concentración y dilución urinarias	405

<i>Distribución del agua corporal en neonatos según la edad gestacional</i>	407
<i>Balance ácido-base</i>	407
<i>Ácido úrico</i>	408
<i>Calcio</i>	408
<i>Fósforo</i>	408
<i>Magnesio</i>	408
<i>Fármacos en el riñón neonatal</i>	408
<i>Valoración del sedimento urinario</i>	410

24 Fisiología del envejecimiento renal / 413

Introducción	413
Características del envejecimiento	414
Mecanismos y causas del proceso del envejecimiento	415
<i>Hipótesis del envejecimiento</i>	415
Hipótesis evolucionista	415
Hipótesis genética	416
Hipótesis estocásticas	416
Hipótesis del límite telomérico	418
Otras teorías	418
Cambios renales asociados al envejecimiento	418
<i>Cambios morfológicos</i>	418
<i>Cambios funcionales</i>	420
Alteraciones del equilibrio hidrosalino	421
Función adrenal cortical y envejecimiento	423
Metabolismo fosfocálcico en el anciano	424

Introducción al Medio Interno y Homeostasis

01

García F., Aranalde G., Agüero R.

“Yo creo que he sido el primero en insistir sobre el concepto de que los animales tienen realmente dos medios, uno externo en que se ubica el organismo y un medio interno en el cual viven los elementos de los tejidos. La existencia de los seres vivos no tiene lugar en el medio externo, sino en el medio interno líquido formado por los fluidos orgánicos circulantes que rodean y bañan todas las estructuras tisulares, es decir la linfa o plasma, la porción líquida de la sangre que, en los animales superiores, difunde a través de los tejidos para constituir los fluidos intersticiales y servir de fuente y sumidero para todos los intercambios elementales”.

Claude Bernard, *Lecons sur les Phénomènes de la Vie*, 1878.

Entre la superficie de la tierra y el vacío del espacio, una película tan delgada y vibrante como la tela de una araña, se encuentra el frágil milagro que llamamos biosfera. Dentro de este reino de vida, todos y cada uno de los organismos que lo componen están enlazados, por tenue-mente que sea, con todos los demás. Las plantas, los microbios, los mamíferos y los animales oceánicos, estamos todos inmersos en el gran ciclo de la energía proveniente del sol, la tierra, el agua y el aire, en un sistema de intercambio global. Dentro de la biosfera, donde coexiste una extraordinaria variedad de seres vivos, el cambio y la diversidad, la especialización y las complejas interdependencias son la norma, de la misma manera que ocurre en nuestro cuerpo con órganos y células. De este modo la biosfera, en cierto sentido puede considerarse un único gran organismo complejo.

La vida apareció en el agua y fue tomando formas cada vez más complicadas. En una etapa, los vertebrados se arrastraron hacia la

tierra firme y continuaron evolucionando, pero conservando siempre en su interior el medio acuoso en el que todo se había originado. Por ello, el agua es el constituyente necesario de todas las células -animales y vegetales- y la vida no puede existir en su ausencia ni siquiera por un período limitado. En esa evolución, la gran multitud de células que componen los seres superiores se ordenaron en órganos y sistemas quedando alejados del medio ambiente, por lo que debieron crear su propio medio ambiente, el medio interno (predominantemente acuoso) que a su vez se estructura en compartimentos que están en constante intercambio entre sí. Entonces se hicieron necesarios sistemas destinados a mantener la “homeostasis”, es decir la constancia de la composición de esos compartimentos, indispensable para la supervivencia celular. La homeostasis es considerada la razón principal de toda la actividad fisiológica.

El verdadero ambiente en que se encuentran las células del organismo es el componente in-

tersticial del líquido extracelular. Como la función celular normal depende de la constancia de ese líquido, no es sorprendente que en los animales multicelulares haya evolucionado un inmenso número de mecanismos reguladores para mantenerla.

El concepto de un medio interno (*milieu interieur*) constante y óptimo, imprescindible para la función normal fue postulado en el siglo XIX por el fisiólogo francés Claude Bernard. En 1929 el fisiólogo americano Walter B. Cannon amplió y redefinió este concepto, al que denominó **homeostasis**. Homeostasis implica el mantenimiento de condiciones internas constantes por medio de mecanismos autorregulatorios dentro de los cuales se destaca el papel del sistema nervioso autónomo. Uno de los principios cardinales de la fisiología es que los mecanismos homeostáticos contrarrestan los cambios del medio interno inducidos por modificaciones del ambiente externo o por la actividad del individuo.

Los mecanismos homeostáticos operan a distintos niveles de organización en los sistemas vivientes, incluyendo el molecular, celular, orgánico y aún poblacional. En los organismos complejos como el ser humano involucra el monitoreo y la regulación constante de distintos factores como, los gases oxígeno y dióxido de carbono, nutrientes, hormonas, sustancias orgánicas e inorgánicas, etc con lo cual las concentraciones de estas sustancias en los líquidos corporales permanecen sin cambios, dentro de ciertos límites, a pesar de los cambios en el medio interno o externo. Las propiedades amortiguadoras de los líquidos corporales, y los ajustes renales y respiratorios en presencia de excesos de ácidos o de álcalis son también ejemplo de mecanismos homeostáticos; así como también el control de la temperatura corporal y la presión sanguínea.

Los mecanismos homeostáticos tienen por lo tanto un valor vital ya que reducen a un mínimo la diferencia entre las respuestas reales

y óptimas de un sistema, son ejemplos biológicos de retroalimentación negativos ya que se capta el nivel de la variable controlada y se inicia una acción contraria a todo cambio que se aparte del nivel deseado. Si la respuesta aumenta, el mecanismo efector recibe una señal que ejerce una acción negativa o inhibitoria, de modo que la respuesta ulterior disminuye. En cambio, toda merma de la respuesta suscita un aumento ulterior. Por ejemplo el balance corporal de agua es mantenido por mecanismos de retroalimentación negativos que involucran a los sistemas endocrino y autónomo.

Si bien los mecanismos de retroalimentación homeostáticos son de tipo negativo es importante mencionar la existencia de mecanismos de retroalimentación positivos, los cuales se presentan si el efecto de la retroalimentación consiste en un aumento y no en una disminución de la desviación respecto del nivel deseado. Son menos comunes en los sistemas biológicos, lo cual es comprensible ya que un aumento de la respuesta al influir sobre el mecanismo de control, resulta en un aumento adicional de la respuesta. Un ejemplo de retroalimentación positivo lo podemos ver durante el amamantamiento donde la succión del bebé (estímulo) determina una liberación hormonal en la madre lo cual estimula la liberación de más leche (respuesta).

Los mecanismos homeostáticos biológicos poseen varios sistemas de retroalimentación capaces de actuar sobre una misma variable, proveyendo constancia y estabilidad al organismo. Por ejemplo existen varios tipos de sensores y de mecanismos efectores para el control de la presión arterial.

Para terminar “la esencia de la fisiología es la regulación. Así los fisiólogos estudian la regulación de la respiración, del volumen minuto cardíaco, de la presión arterial, del equilibrio del agua, de la temperatura corporal y de otros tantos fenómenos biológicos más.”

Bibliografía

1. Medical Physiology 1996 Guyton & Hall, 9th edition. Chapter 1.
2. Fisiología médica 1996 Ganong W.F., decimoquinta edición. Sección 1 Capítulo 1.
3. Fisiología 1984 Selkurt E.E., quinta edición. Capítulo 6.
4. Fisiología Humana 2000 Houssay, séptima edición.

Sección

01

Arquitectura renal

Anatomía renal 02

Yaber F., Boglioli A.R., Calgaro G.C., Quiroga N. I.

Los **riñones** son dos órganos que forman parte del sistema urinario. Son los encargados de producir la orina, la cual es conducida hasta la vejiga a través de los conductos excretores: cálices, pelvis renales y uréteres, para finalmente ser evacuada al exterior a través de la uretra (Figura 2.1). Los riñones cumplen una serie de funciones importantes que se requieren para mantener la función normal del cuerpo humano. Ellos son los órganos principales para conservar el equilibrio de líquidos y electrolitos y desempeñan un papel importante en el mantenimiento del equilibrio ácido-base. Producen renina, que realiza una acción fundamental en el control de la presión arterial, y eritropoyetina, que afecta a la producción de células rojas de la sangre. Además intervienen en el metabolismo del calcio, en particular en la absorción del mismo, mediante la conversión de un precursor de la vitamina D en una forma más activa, 1,25-dihidroxitamina D.

Situación anatómica

Se encuentran en el espacio retroperitoneal lateral, uno a la derecha y otro a la izquierda de la columna vertebral, entre las vértebras D12 y

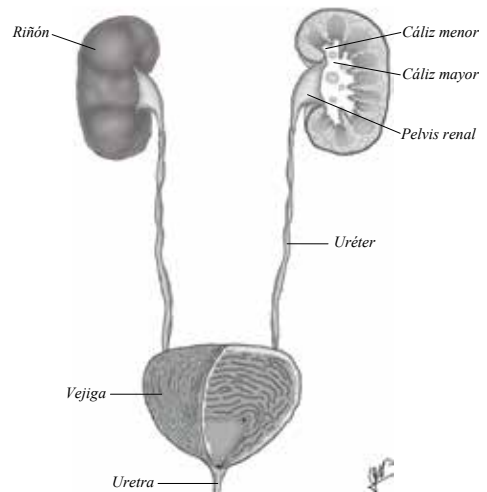


Figura 2.1: Sistema urinario.

L3, aplicados sobre la pared posterior del abdomen, alojados en las fosas lumbares. El riñón derecho se ubica frecuentemente algo más abajo (aproximadamente 2 cm) como consecuencia de su relación con el hígado y suele ser más corto y ancho que el izquierdo.

El **espacio retroperitoneal** es una región localizada en el abdomen, limitada hacia adelante por el peritoneo parietal posterior y hacia atrás por los músculos de la pared abdominal posterior y dependencias fasciales: fascia transversalis, músculo cuadrado lumbar y músculo psoas mayor. Su límite superior lo constituye la concavidad diafragmática y su límite inferior un plano dado por el estrecho superior de la pelvis. Por su extremidad inferior, este espacio se comunica con el espacio subperitoneal (Figuras 2.2, 2.3 y 2.4).

Las **fosas lumbares** son dos concavidades paravertebrales que se encuentran en la pared profunda del abdomen, en la cual los riñones ocupan su parte superior. Dichas concavidades están comprendidas, a ambos lados, entre la columna vertebral, la 12^o costilla y la cresta ilíaca. Tapizadas por detrás por los músculos: diafragma, psoas mayor, cuadrado lumbar y hacia afuera por el transversal del abdomen y su fascia (fascia transversalis). (Figura 2.2, 2.3 y 2.4).

Configuración externa

Los riñones presentan una forma característica, similar a un poroto, frijol o habichuela. Son alargados en sentido vertical y aplanados en sentido ántero-posterior. Se pueden describir en cada uno de ellos dos caras, dos bordes y dos polos. La **cara anterior** es lisa y convexa, en cambio la **cara posterior** es casi plana. El **borde medial**, cóncavo, coincide con el hilio del órgano y el **borde lateral** es convexo. Por último, en referencia a los polos, poseen un **polo superior** ancho y redondeado y un **polo inferior** más fino y alargado.

La disposición de los riñones nos permite describirlos orientados de arriba hacia abajo y de adentro hacia afuera, de tal manera que su polo superior se encuentra más próximo a la línea media que su polo inferior. El hecho de no ubicarse en un plano frontal preciso determina que la cara anterior de cada riñón mire hacia adelante y afuera y la cara posterior se oriente hacia atrás y adentro.

Estos órganos revelan un color rojo violáceo y una consistencia firme. Cada riñón mide 10 a 12 cm de longitud, 5 a 7 cm de ancho y 3 cm de espesor. Su peso promedio es de 150 g en el hombre y de 135 g en la mujer.

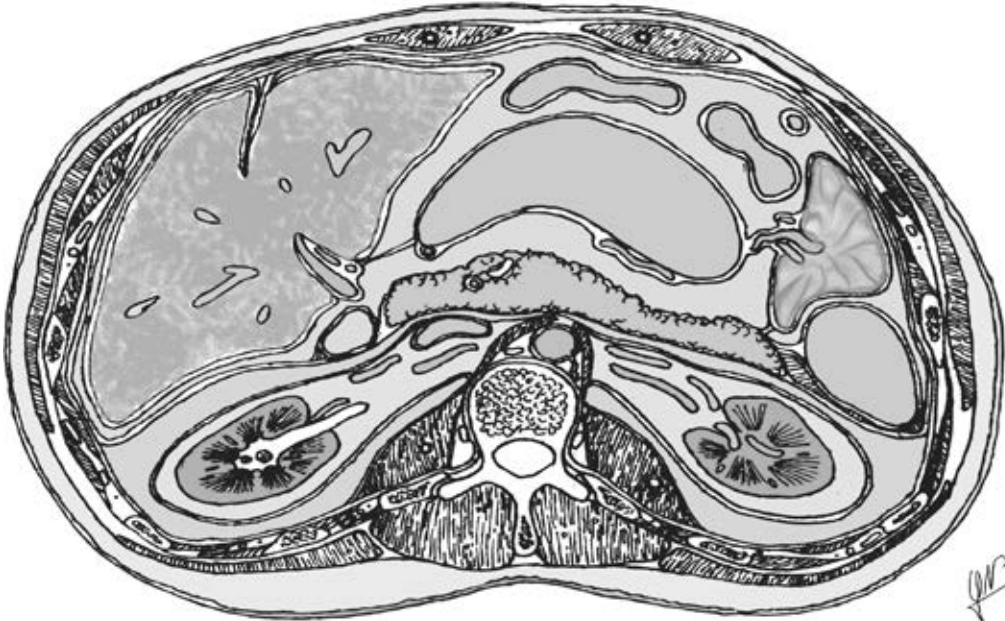


Figura 2.2: Corte axial de abdomen a nivel de D12. Vista inferior.

Se hallan recubiertos de una fina capa de tejido conectivo que constituye la *cápsula renal*, la cual es una membrana resistente de 1 a 2 mm de espesor, que se puede decolar del parénquima subyacente (decapsulación renal). Esta membrana penetra en el hilio, se refleja y tapiza las paredes del seno, continuándose luego con la túnica conjuntiva de los cálices y de los vasos renales.

En los niños, los riñones son relativamente más grandes y poseen lobulaciones fetales prominentes. Estas lobulaciones están presentes al nacer y desaparecen generalmente al primer año de vida, aunque de vez en cuando persisten en la adultez.

Una característica común adicional de la anatomía renal macroscópica es un abultamiento focal del parénquima renal a lo largo del contorno lateral del riñón, conocida como joroba de dromedario.

Medios de fijación

Cada uno de los riñones mantiene fija su posición principalmente gracias a la existencia de una envoltura fibrosa y una cápsula adiposa perirrenales.

Envoltura fibrosa o fascia renal: es una lámina de tejido conectivo, dependiente de la fascia propia subperitoneal, que se extiende no solamente alrededor del riñón y su cápsula adiposa sino también de la glándula o cápsula suprarrenal. En el borde externo del riñón la fascia renal se divide en dos láminas u hojas, una anterior o prerrenal y una posterior o retrorrenal. La lámina anterior o prerrenal (fascia de Gerota) es delgada y reforzada por las fascias de coalescencia del peritoneo parietal posterior y la lámina posterior o retrorrenal (fascia de Zuckerkandl) es gruesa y resistente. La lámina anterior pasa sobre la cara anterior del riñón, del pedículo renal, de la porción abdominal de la aorta y de la vena cava inferior, para continuarse, finalmente, con la del lado opuesto. La lámina posterior se extiende sobre la cara posterior del riñón, por delante de los músculos cuadrado lumbar y psoas mayor confundiendo-se luego con el tejido conjuntivo que envuelve a los grandes vasos prevertebrales (aorta y vena cava inferior). Hacia arriba las dos láminas se

unen luego de pasar por delante y por detrás de la glándula suprarrenal para fijarse en la cara inferior del diafragma; hacia abajo, descienden juntas, pero no unidas, contienen al uréter y se pierden finalmente en el tejido adiposo de la fosa ilíaca; hacia adentro se unen por una parte entre sí y con los elementos del pedículo renal y por otra parte se adhieren al tejido conjuntivo que envuelve a los grandes vasos. Ambas láminas que constituyen la fascia renal delimitan un compartimiento, denominado celda renal, cuyo contenido es la cápsula adiposa, el riñón y la glándula suprarrenal, estando estos dos últimos órganos separados por una dependencia de la fascia, denominada lámina interrenosuprarrenal (Figuras 2.2, 2.3 y 2.4).

Cápsula adiposa: es una cubierta de tejido adiposo blando que rodea al riñón y a la glándula suprarrenal. Ocupa el espacio comprendido entre la fascia renal y la cápsula fibrosa que recubre íntimamente al riñón, denominándose espacio perirrenal. El espesor de la cápsula adiposa va a depender de la edad y de la nutrición de cada individuo, siendo delgada en los primeros años de vida, logrando su máximo espesor en la edad adulta y observándose más abundante en sujetos obesos. Su distribución no es homogénea, destacándose un mayor grosor en la cara posterior y borde externo del riñón. Por último es importante resaltar que esta cápsula adiposa se encuentra atravesada por numerosas trabéculas de tejido conectivo que se extienden desde la fascia renal a la cápsula fibrosa (Figura 2.2, 2.3 y 2.4).

Existe otra capa adiposa más externa y densa, ubicada entre la lámina posterior de la fascia renal y la fascia transversalis que recibe el nombre de cuerpo adiposo pararenal (de Gerota) y que se dispone por detrás y a los lados de cada riñón.

La función que desarrollan como elementos de fijación renal los vasos renales y el peritoneo parietal es poco importante en relación a las estructuras anteriormente descritas.

Relaciones

Los riñones toman relación con las estructuras vecinas a través de la fascia renal y la cápsula adiposa que los recubren.

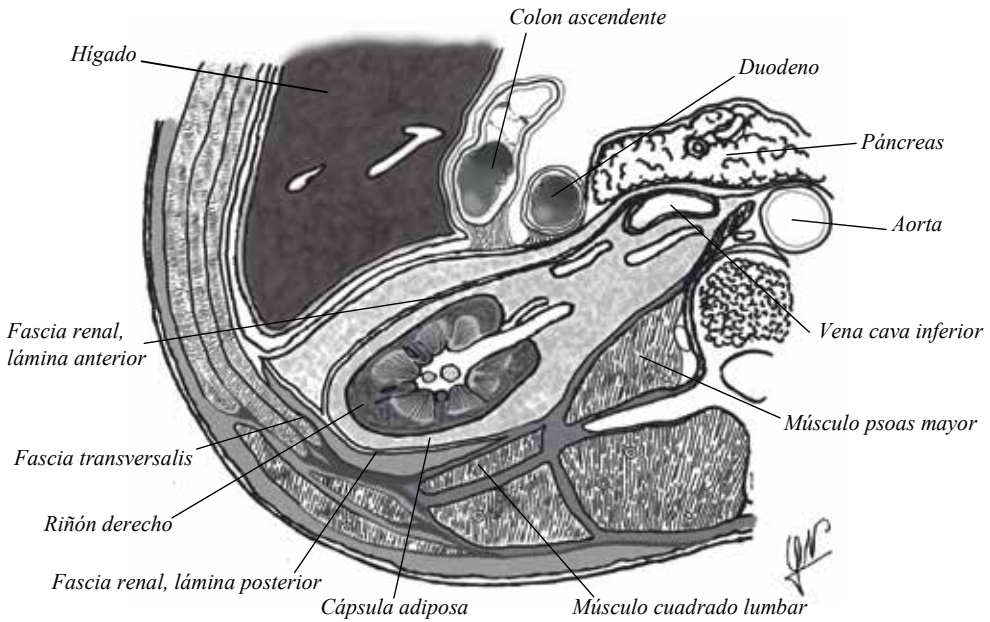


Figura 2.3: Corte axial del abdomen. Riñón derecho. Vista inferior.

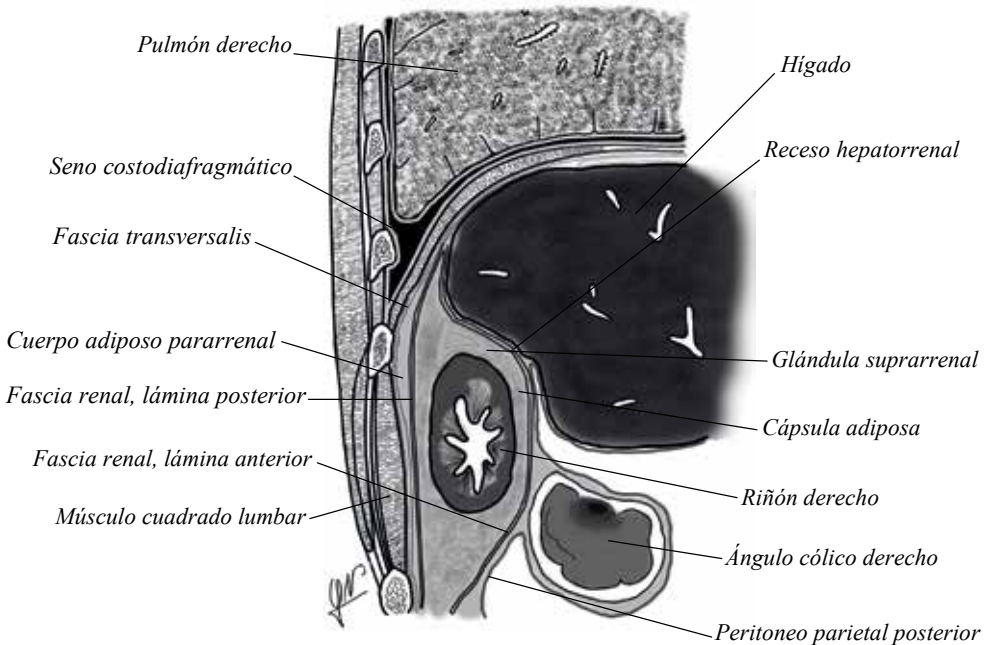


Figura 2.4: Corte sagital. Riñón derecho en su celda.

Cara posterior: esta cara presenta relaciones casi idénticas para ambos riñones. Se pueden describir dos sectores, hacia arriba el sector torácico y hacia abajo el sector lumbar. El sector torácico

toma relación con el diafragma, el seno costodiafrágico o receso pleural, la 11ª y 12ª costilla y por consiguiente con el 11º espacio intercostal. El sector lumbar se corresponde hacia adentro con el

psoas mayor y más lateralmente con el cuadrado lumbar y la fascia transversalis. Podemos mencionar también, dos triángulos que entran en contacto con el riñón en esta cara, el triángulo lumbar superior o de Grynfelt y el triángulo lumbar inferior o de Petit. El primero, cubierto por los músculos dorsal ancho y oblicuo externo o mayor del abdomen, se haya limitado hacia arriba por el borde inferior de la 12ª costilla, hacia adentro por el borde externo de los músculos espinales, hacia afuera por el borde posterior del músculo oblicuo interno u oblicuo menor y como fondo presenta la aponeurosis de inserción del músculo transverso reforzada por el ligamento lumbocostal. El triángulo de Petit, de base inferior, se encuentra entre los músculos oblicuo externo y dorsal ancho y la cresta ilíaca, presentando como fondo la porción posterior del músculo oblicuo interno (Figura 2.6). En lo que respecta a los elementos vásculo-nerviosos que transitan la cara posterior renal, podemos reconocer al nervio y los vasos subcostales, y a los nervios iliohipogástrico (abdomino-genital mayor) e ilioinguinal (abdomino-genital menor) (Figura 2.5).

Cara anterior: las relaciones varían según nos refiramos al riñón derecho o al izquierdo (Figura 2.7).

Riñón derecho: de arriba hacia abajo las principales estructuras con las que adquiere relación son el hígado, el ángulo cólico derecho y la segunda porción del duodeno. A través de su cara inferior, el hígado, tapiza la mayor parte de la cara anterior renal, no

existiendo contacto directo entre ambos órganos siempre y cuando el peritoneo se refleje cerca de la extremidad superior del riñón produciendo un fondo de saco o receso hepatorenal, en cambio, si lo realiza por debajo del polo superior el contacto es directo a través de la fascia renal. Cabe destacar la presencia del ligamento hepatorenal como dependencia de la hoja inferior del ligamento coronario. Por último, el riñón graba en la cara inferior del hígado una muesca, la impresión renal. El ángulo cólico derecho toma relación con el extremo inferior de la cara anterior del riñón a través de la fascia retrocólica ascendente o fascia de Toldt. La segunda porción del duodeno se aplica sobre la cara anterior del borde medial del riñón y del pedículo renal a través de la fascia de Treitz o fascia retroduodenopancreática.

Riñón izquierdo: la inserción del mesocolon transversal permite dividir las relaciones de esta cara en tres sectores, sector supracólico o superior, sector cólico o medio y sector infracólico o inferior. El sector supracólico o superior se corresponde con la cara renal del bazo hacia afuera y con la cola del páncreas y los vasos esplénicos hacia adentro. Una pequeña porción del riñón se relaciona con la cara posterior del estómago a través de la trasecavidad de los epiplones o bolsa omental. El sector cólico o medio corresponde a la porción izquierda del colon transversal y su meso y más lateralmente al ángulo cólico izquierdo

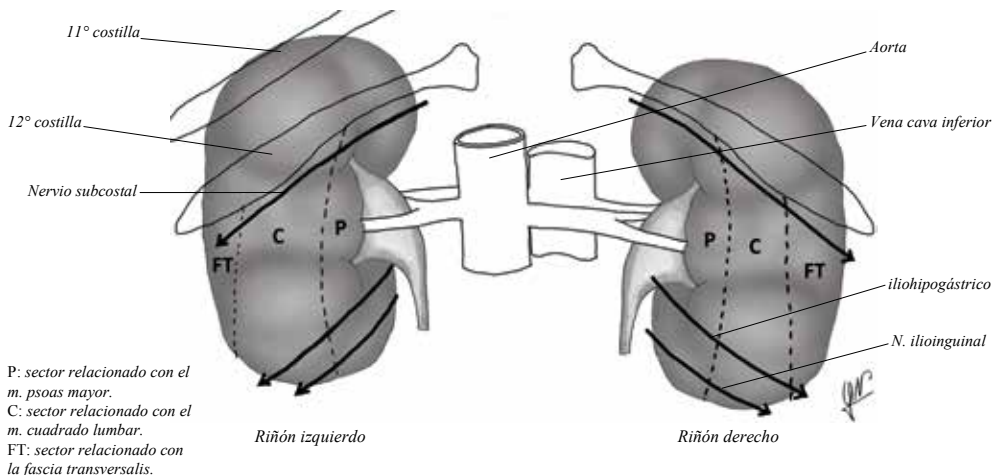


Figura 2.5: Relaciones renales. Vista posterior.

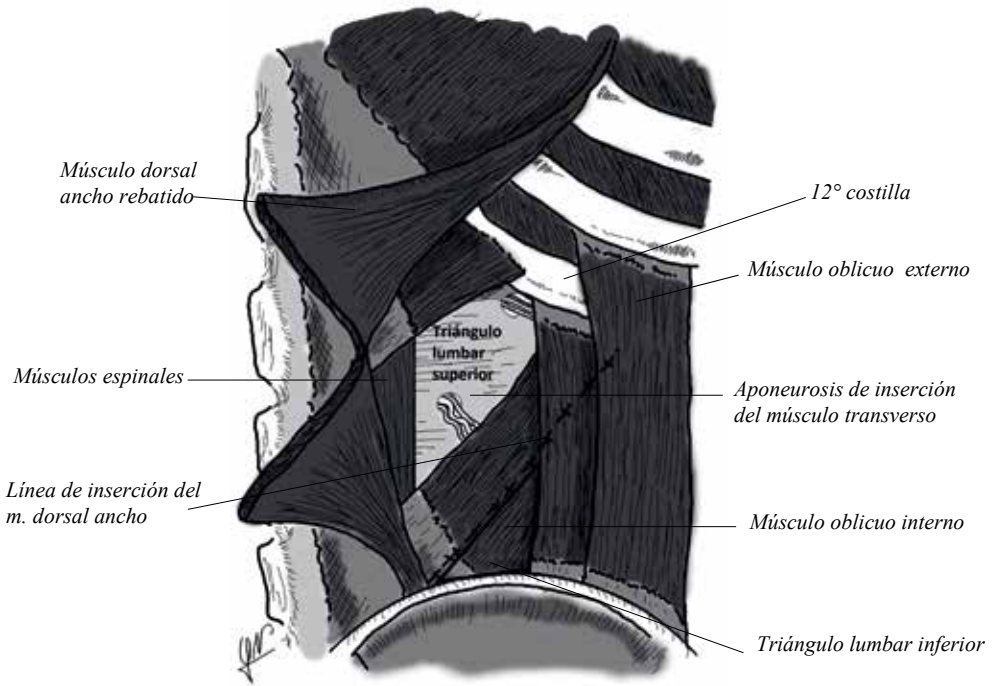


Figura 2.6: Triángulo lumbar superior (Grynfelt). Triángulo lumbar inferior (Petit).

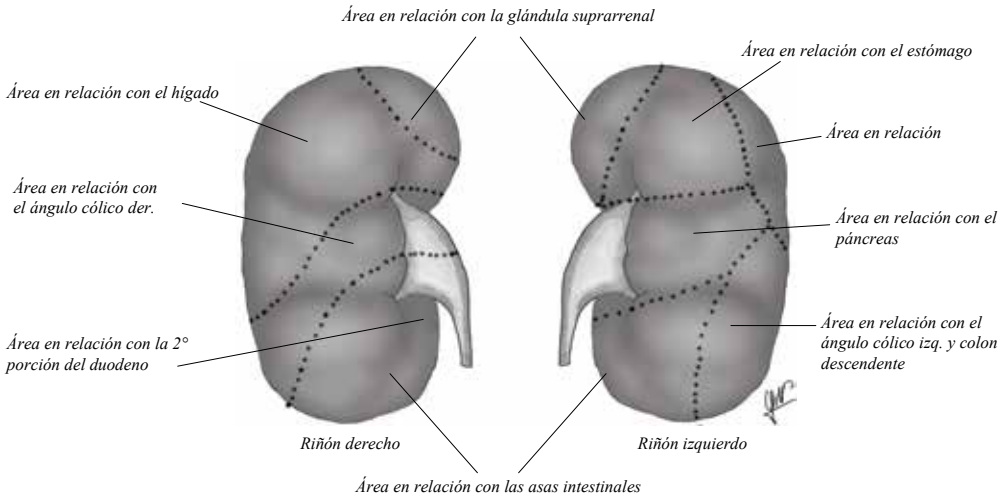


Figura 2.7: Relaciones renales. Vista anterior.

y el colon descendente a través de su fascia. El sector infracólico o inferior se relaciona con la cavidad peritoneal y las asas delgadas.

Borde lateral: en este borde del riñón derecho se corresponde con el hígado y el izquierdo con el bazo hacia arriba y con el

colon descendente hacia abajo.

Borde medial: podemos observar en este borde la presencia del *hilio renal*, lugar donde salen y entran las vías excretoras y los elementos vasculo-nerviosos, rodeados todos por tejido adiposo. Al retirar los elementos del

hilio queda expuesta una cavidad de 3 cm de longitud en el parénquima renal denominada *seno renal*. En el mismo se pueden apreciar una serie de elevaciones que corresponden a las *papilas renales*, las cuales se hayan perforadas en su vértice por pequeños orificios que en su conjunto constituyen el área cribosa. La presencia del hilio renal determina para la descripción de este borde dos sectores: suprahiliar e infrahiliar. En el sector suprahiliar ambos riñones se relacionan con la glándula suprarrenal correspondiente, a su vez, a la derecha, la vena cava inferior toma contacto con este borde y a la izquierda el pilar izquierdo del diafragma lo separa de la porción abdominal de la aorta y de los ganglios linfáticos preaórticos. En el sector infrahiliar ambos riñones se corresponden con el uréter.

Polo superior: a la derecha, este polo toma contacto con la glándula suprarrenal y a la izquierda está en relación con el bazo hacia afuera, con la cara posterior del estómago hacia adelante y con la glándula suprarrenal correspondiente hacia arriba.

Polo inferior: este polo, a la derecha se relaciona por delante con el ángulo cólico derecho y a la izquierda con las asas delgadas.

Configuración interna

El riñón presenta desde afuera hacia adentro una *cápsula fibrosa* (ya descrita), el *parénquima renal*, que se prolonga hacia el seno renal y por último, las *vías excretoras* formadas por los cálices renales y la pelvis renal.

En el **parénquima renal** podemos distinguir una *zona cortical o corteza*, de ubicación periférica, y una *zona medular o médula*, central.

La *corteza renal* es una banda de color amarillo rojizo que se dispone inmediatamente debajo de la cápsula fibrosa. En la misma podemos encontrar los radios medulares, también llamados pirámides de Ferrein, de aspecto estriado, que parecen prolongar las pirámides renales o de Malpighi hasta la corteza pero sin alcanzarla; el laberinto cortical, de aspecto granuloso, formado por los corpúsculos renales o de Malpighi, que separa a los radios medulares entre sí y de la superficie renal; y por último, las columnas renales o de Bertin, que son pro-

longaciones que emite la corteza entre las pirámides renales.

La **médula renal**, de color rojo oscuro, presenta zonas triangulares denominadas pirámides renales o de Malpighi, de base hacia la cápsula fibrosa y de vértice hacia el seno renal donde producen una prominencia constituyendo las papilas renales.

En lo que respecta a las **vías excretoras**, las mismas se inician en los *cálices renales*, los cuales se encargan de transportar la orina desde las papilas a la *pelvis renal*. Podemos distinguir dos tipos de cálices renales: los menores y los mayores. Los primeros son pequeños conductos localizados alrededor de cada papila que culminan desembocando, en número de tres a cinco, en los cálices mayores. Los cálices menores del polo superior drenan en un único cáliz mayor en el 100% de los casos. Los cálices medios drenan en 2 cálices mayores en el 89% de los casos y los cálices del polo inferior drenan en 2 cálices en el 64% de los casos. Los cálices mayores se unen y dan lugar a la formación de la pelvis renal. Esta última estructura con forma de embudo, se ubica dentro del seno renal y se estrecha en dirección medial constituyendo el cuello de la pelvis renal donde se continúa con el uréter (Figura 2.8).

Vascularización

El pedículo renal consiste clásicamente en una sola arteria y una sola vena que entran en el riñón a través del hilio renal. La vena es anterior a la arteria. La pelvis renal y el uréter se encuentran posteriormente a estas estructuras vasculares. Variaciones anatómicas en la vascularización renal son frecuentes y ocurren en 25% a 40% de los riñones. La variación más común es la presencia de arterias renales supernumerarias. Arterias polares inferiores del riñón derecho tienden a cruzar por delante de la vena cava inferior, mientras que las polares inferiores de ambos lados, pueden cruzar por delante la pelvis renal, causando una obstrucción de la unión pieloureteral.

Arterias

Las arterias renales, ramas colaterales de la aorta abdominal, son habitualmente dos, una

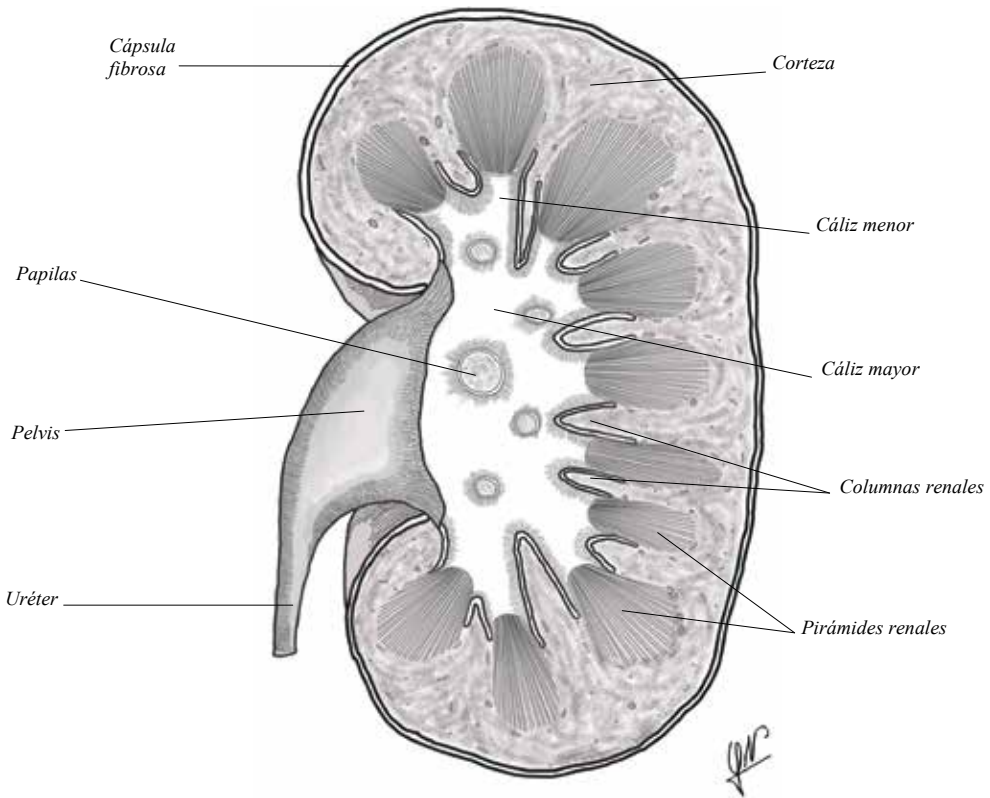


Figura 2.8: Corte frontal de riñón. Configuración interna.

derecha y otra izquierda. Nacen por debajo del origen de la arteria mesentérica superior (2º vértebra lumbar), ubicándose por delante de la columna lumbar, del pilar del diafragma y del músculo psoas mayor. La *arteria renal derecha*, más larga, pasa por detrás de la vena cava inferior y luego se coloca detrás de la vena renal derecha. En cambio, la *arteria renal izquierda*, se relaciona hacia adelante con la vena renal izquierda y el cuerpo del páncreas. Cada arteria renal se divide en ramas colaterales y terminales.

Ramas colaterales: *arterias suprarrenales inferiores* para las glándulas suprarrenales, *arterias uretéricas* destinadas a irrigar la primera porción del uréter, *arterias polares* de pequeño calibre para el polo superior y *arterias capsulares* para la cápsula adiposa del riñón que se anastomosan con arterias provenientes de las arterias suprarrenales, de la espermatóica u ovárica, de la arteria cólica superior, de las lumbares y a veces de la misma aorta, constituyendo una

red anastomótica en el borde externo del riñón que recibe el nombre de *arco arterial exorrenal* (Figura 2.9).

Las ramas terminales de cada una de las arterias renales son dos: una anterior o *arteria prepiélica* y otra posterior o *arteria retropiélica*, que corren por delante y por detrás de la pelvis renal respectivamente, hacia el seno renal. En cada riñón existen 5 segmentos cuya irrigación está dada por una arteria segmentaria que es de tipo terminal, por lo tanto no se anastomosan entre sí. En consecuencia, la oclusión o lesión de una rama segmentaria causará infarto renal de ese segmento. Los segmentos son: anterior, apical, medio, inferior y posterior (Figura 2.10). En el seno renal, la arteria prepiélica da origen a las *arterias segmentarias* para los segmentos anteriores y la arteria retropiélica da origen a la *arteria segmentaria posterior*.

Las arterias segmentarias ingresan en el parénquima renal a través de sus ramas terminales, las *arterias interlobulares*, que penetran las

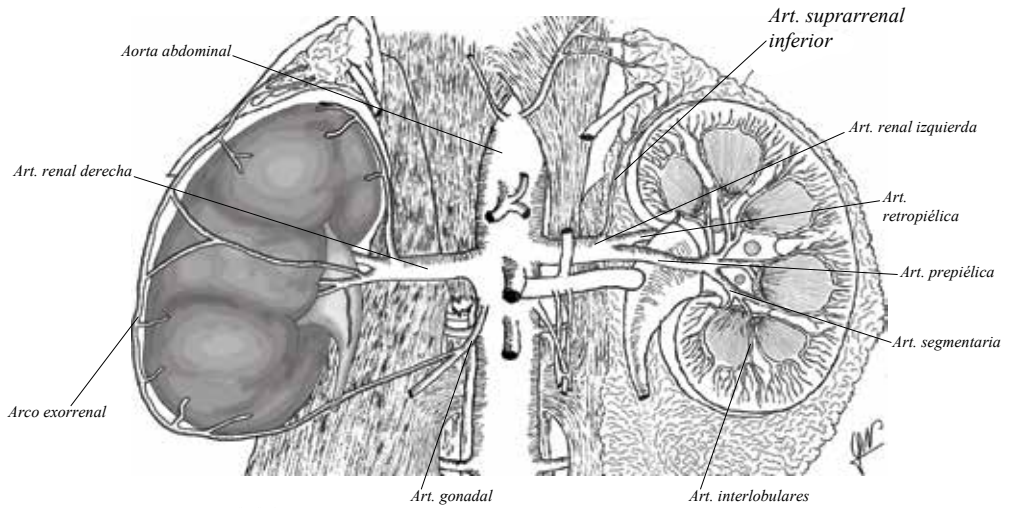


Figura 9. Irrigación arterial del riñón.

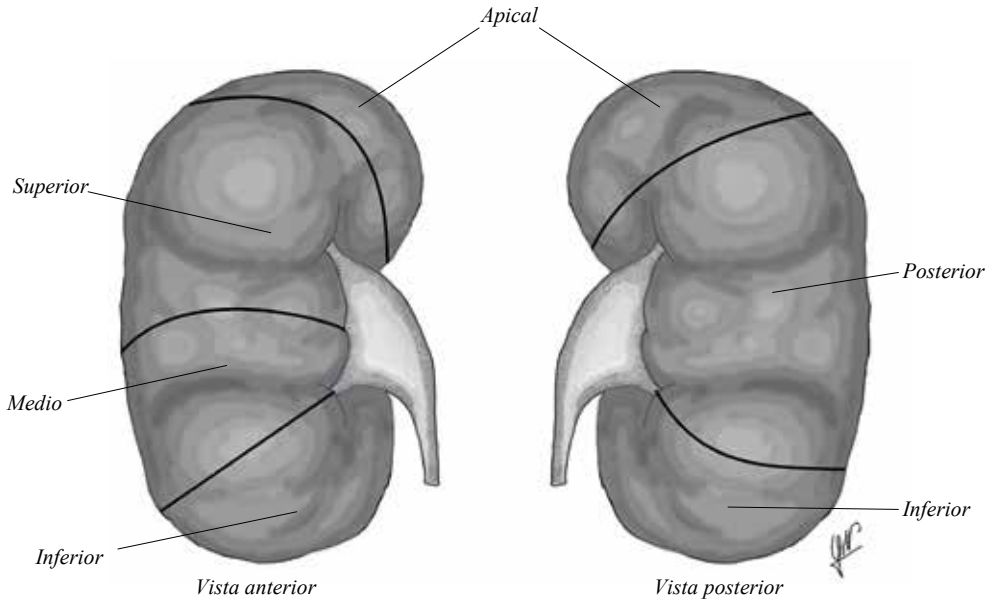


Figura 2.10: Segmentos renales. Riñón derecho.

columnas renales hasta la corteza, lugar donde se dividen en *arterias arqueadas o arciformes*. Estas últimas, dan finalmente origen a las *arterias interlobulillares o radiadas corticales* de las cuales se originan las arteriolas de los glomérulos.

Venas

Las venas se originan por debajo de la cápsula renal a través de las *venas estrelladas* (estrellas de Verheyen). Éstas drenan en las *venas*

interlobulillares las cuales desembocan en las *venas arqueadas o arciformes* que se localizan paralelas a la base de las pirámides renales. Éstas últimas vuelcan su sangre en las *venas interlobulares* que descienden por las columnas renales hasta el seno renal. En éste forman coronas venosas, alrededor de los cálices, que se unen en dos o tres gruesos troncos que finalmente, por delante de la pelvis, confluyen para formar la *vena renal*. A diferencia de la

irrigación arterial, el drenaje venoso comunica libremente a través de las coronas venosas. Quirúrgicamente, esto es importante porque a diferencia de las arterias, la oclusión de una rama venosa segmentaria tiene poco efecto en el flujo de salida venoso. La *vena renal derecha* es más corta, se encuentra por delante de la arteria y termina en el lado derecho de la vena cava inferior. La *vena renal izquierda* es más larga debido a la disposición de la vena cava inferior a la derecha de la línea media, por lo cual pasa por delante de la aorta abdominal y por debajo del origen de la arteria mesentérica superior conformando la pinza aórtico-mesentérica. Recibe las venas gonadales izquierdas (ovárica en la mujer y espermática en el hombre) por abajo, las venas suprarenales o capsulares inferiores por arriba y una vena lumbar por su cara posterior.

Por otra parte, la cápsula adiposa contiene una red perirrenal en la cual se distingue un *arco exorrenal* dispuesto de la misma manera que el arco arterial (Figura 2.11).

Linfáticos

Los linfáticos acompañan a los vasos renales agrupándose, tanto a la derecha como a la iz-

quierda, en colectores anteriores, medios y posteriores, según su disposición en relación a los elementos vasculares. A la izquierda, el drenaje linfático es a los ganglios linfáticos para-aórticos incluyendo nodos anterior y posterior a la aorta, entre la arteria mesentérica inferior y el diafragma. De vez en cuando, habrá drenaje adicional desde el riñón izquierdo en los ganglios retrocraurales o directamente en el conducto torácico por encima del diafragma. A la derecha, el drenaje es a los ganglios linfáticos intercavo-aórticos y paracavos (Figura 2.12).

Inervación

La inervación del riñón está a cargo del *plexo renal*, el cual recibe ramas de todos los ganglios del plexo solar, colaterales directas de los espláncnicos mayores y menores, ramas del plexo mesentérico inferior, y a veces, filetes provenientes de la cadena simpática lumbar. Las fibras parasimpáticas originadas por el nervio vago, viajan con las fibras del simpático hasta el plexo autonómico a lo largo de la arteria renal. Los nervios acompañan a las arterias penetrando con ellas el hilio y siguiendo sus ramificaciones en el interior del órgano (Figura 2.13).

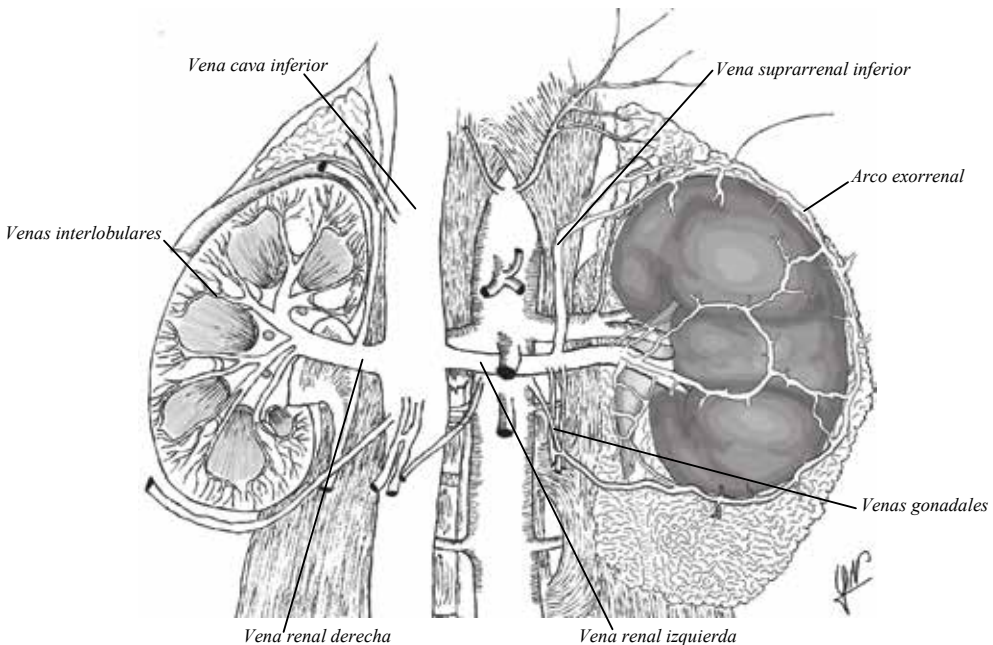


Figura 2.11: Venas del riñón.

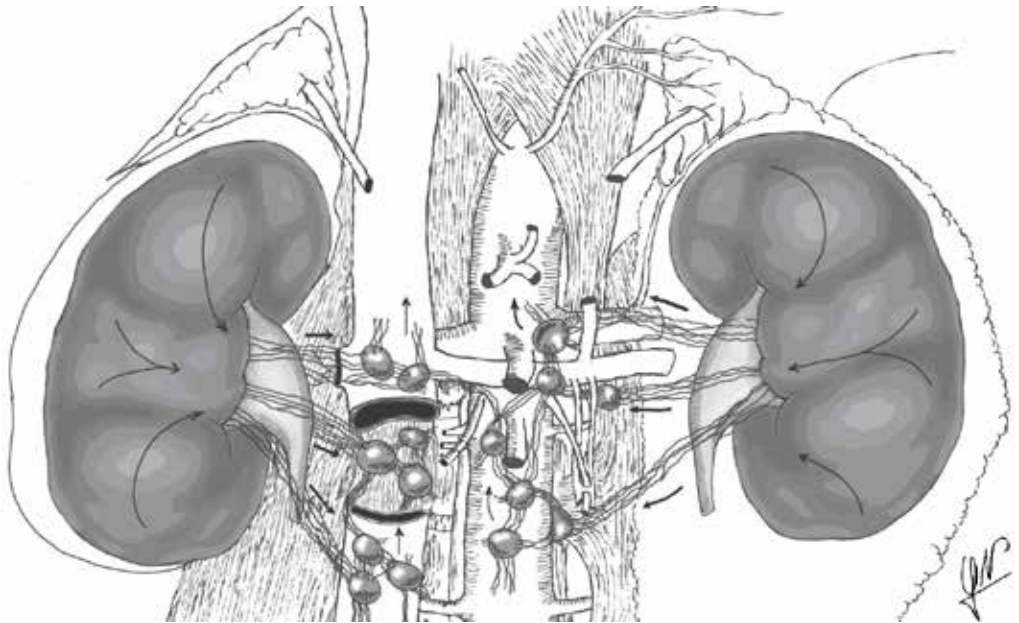


Figura 2.12: Drenaje linfático renal.

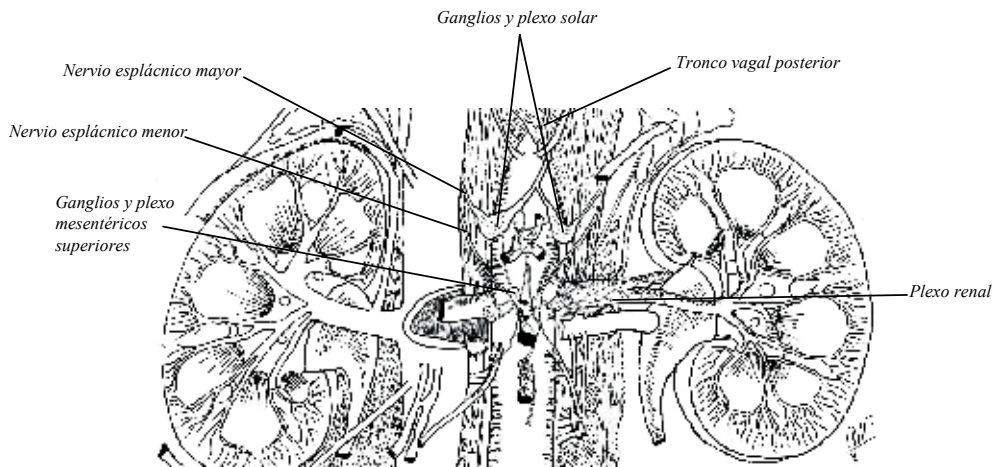


Figura 2.13: Inervación renal.

Bibliografía

1. Anderson, JK.; Cadeddu, JA. Surgical Anatomy of the Retroperitoneum, Adrenals, Kidneys and Ureters. *Campbell-Walsh Urology. 10th Edition*, 2012; 1: 19-27.
2. Drake, R.; Wayne Vogl, A.; Mitchell, A. Gray Anatomía para estudiantes. Editorial Elsevier. 2ª Edición, 2010; 355-360.
3. Fritsch, H.; Kühnel, W. Atlas de Anatomía. Ediciones Omega. 7ª Edición. 2003; 4: 229-244.
4. García Porrero, J.; Hurle, J. Anatomía Humana. Mc Graw-Hill-Interamericana. 2005; 10: 475-486.
5. Latarjet, M.; Ruíz Liard, A. Anatomía Humana. Editorial Médica Panamericana, 1983; 23: 1681-1698.
6. Martini, F.; Timmons, M.; Tallitsch, R. Anatomía Humana. Editorial Pearson, 6ª Edición, 2009; 26: 693-705.
7. Moore, K.; Dailey, A.; Agur, A. Anatomía con Orientación Clínica. Editorial Lippincott Williams & Wilkins. 7ª Edición, 2013; 2: 291-301.
8. Netter, F. Atlas de Anatomía Humana. Editorial Masson, 2ª Edición, 2000; 311-318.
9. Pró, E. Anatomía Clínica. Editorial Médica Panamericana, 2ª Edición, 2014; 6: 649-662.
10. Pró, E. Anatomía Clínica. Editorial Médica Panamericana, 2012; 6: 615-626.
11. Quiróz Guitierrez, F. Anatomía Humana. Editorial Porrua, 1944; 218-232.
12. Rouvière, H.; Delmas, A. Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional. Editorial Masson. 9ª Edición, 1991; Tomo II, 523-543.
13. Testut, L.; Latarjet, A. Tratado de Anatomía Humana. Salvat editores S.A., 1934; Libro XII, 1: 755-813.

Introducción

El sistema urinario humano normal está formado por dos riñones y un sistema colector de orina: cálices menores, cálices mayores, pelvis renal, uréteres, una vejiga y una uretra. Los riñones elaboran un líquido llamado orina y los uréteres la conducen a la vejiga. Allí, el líquido se acumula para su evacuación periódica por vía de la uretra, que comunica a la vejiga con el exterior.

Riñones

Función renal

Los riñones hacen contribuciones significativas y a veces vitales a varias funciones importantes:

1. La excreción de los productos de desecho del metabolismo.
2. La eliminación de las sustancias extrañas y de sus productos de degradación.
3. El mantenimiento del volumen del líquido extracelular.
4. La regulación de la cantidad y tipo de varias sales, retenidas o excretadas del cuerpo.
5. La regulación del agua corporal total.
6. El control del equilibrio ácido base (pH)
7. Secreción de renina, eritropoyetina y otras sustancias de acción endocrina, paracrina y autocrina.

Los riñones llevan a cabo estas funciones debido a su arquitectura macroscópica, histológica, citológica y química.

En la formación de la orina por el riñón humano adulto intervienen tres procesos fisiológicos distintos: a) filtración, b) secreción y c) reabsorción.

El primer paso en la formación de la orina es el proceso de **filtración** en el que se elabora un ultrafiltrado de plasma. La membrana filtrante retiene la mayor parte de las proteínas grandes de la sangre, pero una pequeña cantidad de albúmina (menor a un peso molecular

de 70.000 Dalton) pasa al filtrado. A medida que pasa por el túbulo, el filtrado es modificado por la **secreción** de sustancias adicionales que las células de revestimiento del túbulo llevan desde el intersticio renal circulante hacia el filtrado, dentro de la luz tubular, y por la **reabsorción** de otras sustancias que son eliminadas del filtrado tubular a través de las células, volviendo así al intersticio renal. El líquido que emerge al final del túbulo es resultado neto de estos tres procesos y se denomina orina.

La producción de la orina en el riñón de los mamíferos es un proceso bastante ineficiente. En el hombre cada 24 horas se filtran 180 litros de líquido que pasan por el corpúsculo renal hacia la luz tubular, pero normalmente sólo se producen de 1 a 2 litros de orina por día. El resto del líquido filtrado es reabsorbido a través del epitelio tubular y vuelve a entrar en el sistema vascular sanguíneo. Este proceso requiere un gran consumo de energía.

Anatomía renal

Los riñones son órganos pares, de forma lenticular, cuyo borde lateral es convexo y el medial cóncavo. El riñón está rodeado por una cápsula fibrosa y situado dentro de una masa de tejido adiposo. El borde cóncavo está penetrado por una ranura vertical llamada hilio renal. Ramas de la arteria renal, venas, nervios, linfáticos y una parte ensanchada del uréter (pelvis) pasan por el hilio hacia el parénquima renal. El hilio se comunica con una cavidad aplanada, el seno renal. Dentro de éste, la pelvis se ramifica formando tres o cuatro cálices mayores, que a su vez se ramifican en siete o catorce cálices menores. Se observa macroscópicamente que cada riñón está dividido en corteza y médula. La corteza emite proyecciones que se extienden entre las pirámides hasta el seno renal, llamadas columnas renales. La médula está compuesta por un número variable de estructuras más claras, llamadas pirámides medulares. Sus bases se encuentran adyacentes a la zona interna de la corteza y sus vértices se proyectan hacia el seno renal. El vértice de cada pirámide medular está casqueteado por un cáliz menor en forma de embudo.

El riñón está dividido en unidades llamadas lóbulos, que consisten en una pirámide

medular y la sustancia cortical que lo rodea. Los riñones humanos (multilobulados) tienen de 6 a 18 lóbulos.

A intervalos y desde la base de cada pirámide medular, elementos estriados denominados rayos medulares penetran en la corteza. Aunque semejantes a la sustancia medular por su aspecto estriado, los rayos medulares se consideran parte de la corteza. Cada rayo medular forma el centro de un pequeño cono de parénquima renal llamado lobulillo.

En la estructura macroscópica de la médula es posible observar zonas adicionales: una adyacente a la corteza (zona externa) y otra que incluye el extremo medular o papila (zona interna). La zona externa consta, a su vez, de una banda interna y una externa.

La unidad funcional del riñón es el túbulo urínífero y está compuesto por una larga porción contorneada que se denomina nefrón y un sistema de conductos colectores intrarrenales.

Histología renal

El nefrón está integrado por varias regiones histológicamente distintas caracterizadas por células de formas complicadas y que presentan numerosas prolongaciones laterales interdigitadas (Figuras 3.1 y 3.2). El extremo ciego se halla ocupado por una red de capilares y células de sostén que forman un cuerpo filtrante denominado Corpúsculo Renal (CR). Así las partes constitutivas del nefrón son: 1) corpúsculo renal, 2) cuello, 3) túbulo contorneado proximal (TCP), 4) porción recta del túbulo proximal, 5) rama delgada, 6) porción recta del túbulo distal, 7) mácula densa del túbulo distal y 8) túbulo contorneado distal (TCD).

Los nefrones están ubicados dentro del riñón en posición característica, con los corpúsculos y los TCP en la corteza. La porción recta del túbulo proximal, la rama delgada y la porción recta del túbulo distal constituyen una estructura denominada asa de Henle, que penetra en la pirámide medular a través del rayo medular, forma una suerte de gancho dentro de la médula y vuelve a la corteza por el mismo rayo medular. La porción recta de cada túbulo distal (TD) que reingresa en la corteza pasa al lado de su corpúsculo renal de origen, formando la mácula densa del TD y luego, continúa como segmento contorneado distal.

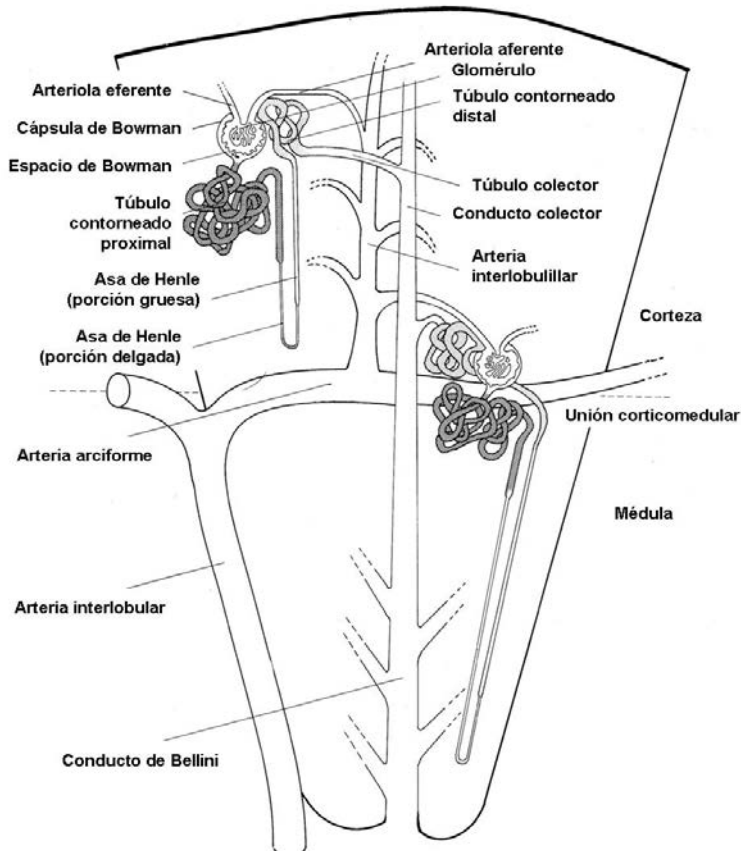


Figura 3.1: Representación esquemática de los elementos constitutivos del riñón.

Los nefrones se clasifican en superficiales, mesocorticales y yuxtamedulares, según la posición de sus corpúsculos renales dentro de la corteza. Se ha demostrado que la función es diferente en cada uno de ellos, así por ejemplo se sabe que la producción de renina es mayor en los superficiales que en los yuxtamedulares. También se clasifican según la región donde se doblan sus asas de Henle. En los nefrones con asas de Henle corta (superficiales), ésta se dobla dentro de la médula externa y la rama delgada es corta, o puede faltar. En los nefrones con asa larga (mesocorticales y yuxtamedulares), ésta se dobla en la médula interna. Estos últimos se caracterizan por tener la rama delgada larga.

Los nefrones desembocan en un complejo sistema de conductos colectores. Los nefrones corticales tienden a vaciarse individualmente

en un conducto colector terminal, pero varios nefrones yuxtamedulares se vacían en un mismo conducto colector arciforme que recorre la corteza en su superficie y luego entra en el rayo medular. Estos conductos colectores corticales se fusionan al atravesar el rayo medular y la pirámide medular y terminan formando varios conductos colectores grandes en el vértice de dicha pirámide (Figura 3.1).

Corpúsculo renal

El nefrón comienza con un CR situado en la corteza, de forma aproximadamente ovalada (Figuras 3.3 y 3.4). Su diámetro estimado en el humano es de 150 a 250 μm . Cada uno consta de un ovillo de capilares y sus células de sostén que se han desarrollado dentro de una cápsula de doble pared que se halla en el extremo del túbulo renal. La pared externa de la cápsula se

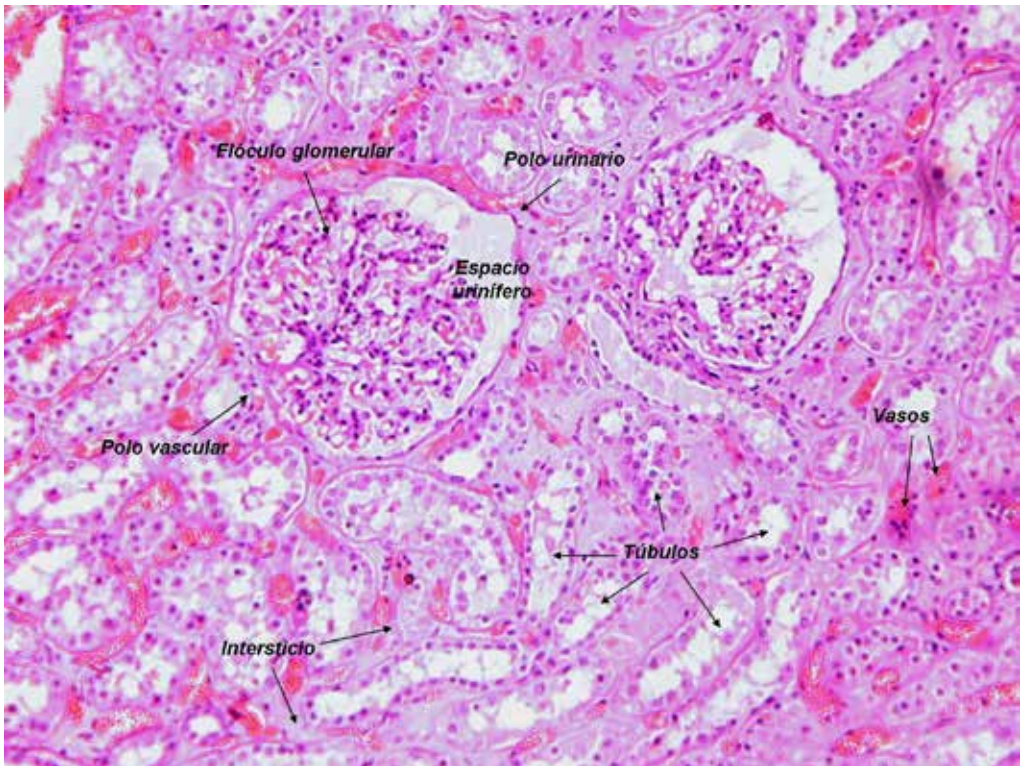


Figura 3.2: Corte histológico de un riñón humano con coloración hematoxilina-eosina. Se visualizan dos corpúsculos renales normales y algunos de los elementos constitutivos. En el polo urinario del corpúsculo renal izquierdo se insinúa el comienzo del túbulo contorneado proximal. Asimismo se visualizan el sistema tubular, el intersticio renal y vasos sanguíneos.

denomina capa parietal (hoja parietal) y la interna, capa visceral o glomerular (hoja visceral). El espacio entre ambas paredes de la cápsula se denomina espacio de Bowman. El epitelio de esta pared visceral reviste los ovillos capilares como un guante reviste los dedos de una mano. Entre el epitelio y los capilares hay una pared extracelular: la membrana basal glomerular.

En el polo urinario, la capa parietal del epitelio capsular se continúa con el epitelio del cuello del túbulo. El espacio de Bowman es continuo con el lumen del resto del nefrón, de modo que el líquido formado por filtración dentro del corpúsculo renal entra al lumen del TCP. La región situada en la parte opuesta al polo urinario se denomina polo vascular. Por él penetra la arteriola aferente y sale la arteriola eferente. La arteriola aferente penetra en el CR y se divide en cuatro o más ramas primarias. Cada una de estas ramas se transforma en una

red de capilares anastomosados que constituyen un lobulillo para luego formar la arteriola eferente que sale por el polo vascular. Puesto que la arteriola eferente vuelve a dividirse para formar una segunda red capilar, esta disposición constituye un sistema portal, en este caso, arterial. La segunda red capilar rodea los túbulos y se denomina por esto, red capilar peritubular. Algunos autores describen una morfología diferente en el polo vascular de los nefrones yuxtamedulares. Según estas descripciones, la arteriola aferente se continúa con la eferente y los capilares del corpúsculo renal emergen de un lado de este cortocircuito arteriolar. Por la anatomía de las arteriolas de la región yuxtglomerular, en ausencia del corpúsculo renal, puede formarse un vaso aglomerular. Estos vasos se han denominado vasa rectae vera.

El corpúsculo renal consta de las siguientes partes: a) epitelio parietal de la cápsula, b) epi-

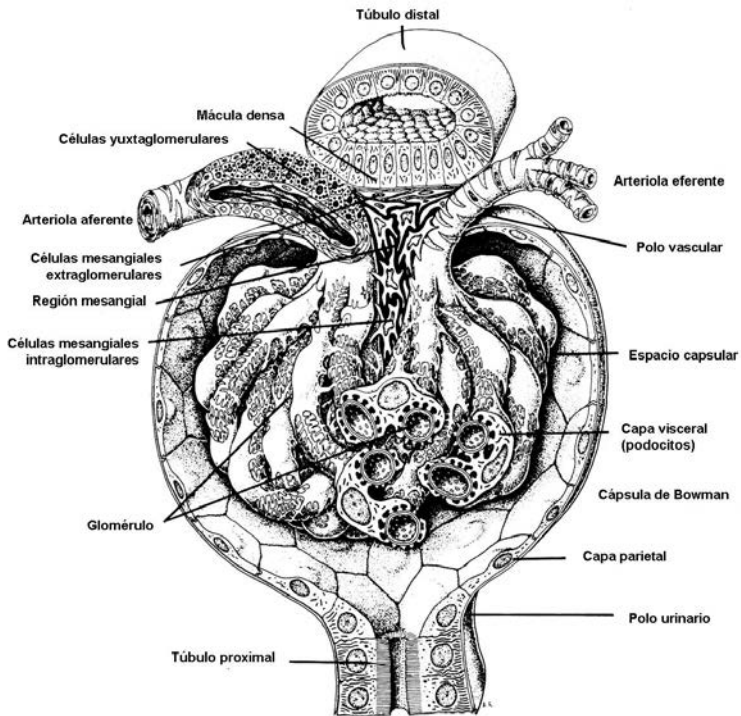


Figura 3.3: Esquema de los elementos constitutivos del corpúsculo renal.

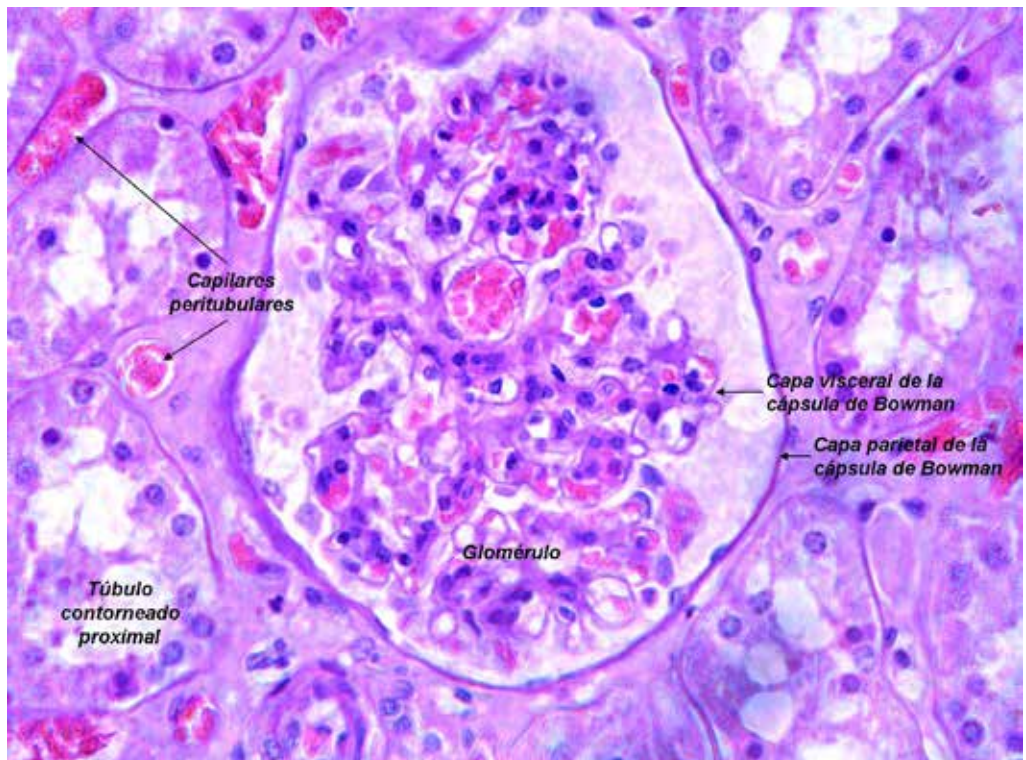


Figura 3.4: Corte de un glomérulo teñido con hematoxilina eosina. Pueden identificarse claramente las dos hojas de la cápsula de Bowman limitando el espacio urinífero. A la izquierda se señala una sección transversal de un túbulo contorneado proximal y dos capilares peritubulares.

telio visceral de la cápsula, c) membrana basal glomerular, d) endotelio del glomérulo, e) región mesangial intraglomerular.

a) **Epitelio parietal de la cápsula de Bowman:**

el epitelio parietal consiste en una capa simple de células escamosas que se proyectan hacia el espacio de Bowman en la región de sus núcleos. Son células poligonales que descansan sobre una gruesa membrana basal. En el polo vascular, el epitelio parietal se repliega formando la capa visceral.

b) **Epitelio visceral de la cápsula de Bowman:**

el epitelio visceral envuelve estrechamente a toda la red de capilares glomerulares y consta de células de forma compleja denominadas podocitos. Estas no descansan sobre la membrana basal a lo largo de extensas regiones, sino que tienden a alejarse de ésta dentro del espacio de Bowman. Presentan al microscopio electrónico de transferencia (MET) largas prolongaciones primarias que a su vez se ramifican en prolongaciones secundarias y terciarias. Estos tres tipos de prolongaciones se ramifican formando finas prolongaciones terminales en forma de clava, los pedicelos, que se interdigitan complicadamente con otros de las células adyacentes. Esta compleja interdigitación origina la formación de estrechas ranuras entre los pedicelos, que parecen estar cubiertas por una fina capa de material de composición desconocida, denominada membrana de la ranura (diafragma de la hendidura, membrana de la hendidura) de filtración, más delgada que una membrana celular. Los núcleos de los podocitos son grandes y de forma irregular y tienen una muesca del lado de la región del Golgi. El retículo endoplasmático rugoso (RER) y el Golgi son abundantes y presentan numerosos filamentos finos y microtúbulos. Un glucosaminoglicano forma una cubierta celular de un espesor aproximado de 120 Å sobre la membrana celular. De este modo, los podocitos establecen relaciones con el diafragma de la hendidura y la membrana basal glomerular mediante moléculas de anclaje (Tabla 3.1, Figura 3.5)

c) **Membrana basal glomerular:** en el humano adulto es gruesa con un espesor medio

aproximado de 320 a 340 nm. Se tiñe con el PAS. Las tinciones con metenammina plata son útiles para resaltar las membranas basales (Figura 3.6) y de sumo interés para establecer el diagnóstico de enfermedades que la involucran como, por ejemplo, la lomerulonefritis membranoproliferativa. Contiene colágeno tipo IV y un glucosaminoglicano rico en heparina. En la unión con las células epiteliales y endoteliales hay, además, componentes que contienen ácido siálico. La membrana basal se compone de tres capas: una central, electrodensa, la lámina densa y dos menos densas a ambos lados de la anterior, la lámina tenue externa (adyacente a los podocitos glomerulares) y una lámina tenue interna (adyacente al endotelio capilar).

d) **Endotelio:** consiste en una capa simple de células escamosas fenestradas. Estas células son sumamente finas, salvo en la región del tallo del capilar donde sus núcleos se proyectan hacia el lumen. En esta región las células pueden tener complejas prolongaciones que se extienden hacia la luz del capilar. Las fenestras de este endotelio difieren con las halladas en los endotelios fenestrados de otras regiones del organismo, ya que los poros son de forma más irregular y de mayor tamaño. Además sólo algunas fenestras del endotelio pueden presentar diafragma. Ambas modificaciones (poros grandes y pocos diafragmas) aumentarían la permeabilidad de este endotelio.

e) **Región mesangial intraglomerular:** está formada por una población celular y la matriz en la que están incluidas. El aspecto de las células mesangiales es semejante al de los pericitos adyacentes a los vasos de otras partes del organismo. Las células presentan largas prolongaciones que son capaces de penetrar en la matriz mesangial subyacente al endotelio capilar, estableciendo contacto con las células endoteliales. En algunos casos parecen atravesar el endotelio, penetrando en la luz del capilar. La función de estas prolongaciones se desconoce. Las células mesangiales son de especial importancia por su propensión a dividirse

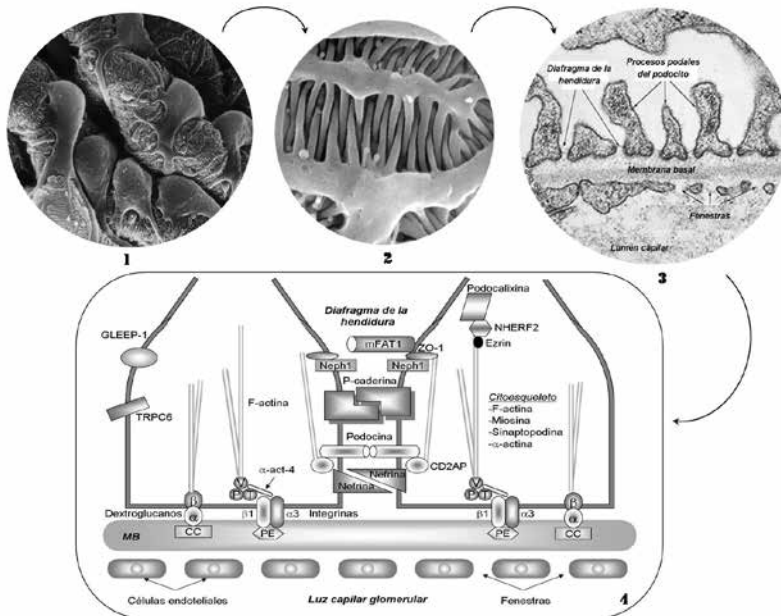


Figura 3.5: Representación esquemática de las moléculas implícitas en la unión del podocito con el diafragma de la hendidura y la membrana basal glomerular. Se especifica de mayor a menor aumento la ultraestructura de los podocitos. La figura 1 muestra la disposición de los podocitos en la capa visceral de la cápsula de Bowman rodeando a la pared del capilar glomerular. La segunda figura evidencia las interdigitaciones de los procesos podales. La figura 3 muestra claramente la relación de los procesos podales con la membrana basal del capilar glomerular. La figura 4 esquematiza los tres tipos de proteínas relacionadas el binomio procesos podocitarios – membrana basal glomerular. GLEEP: proteína epitelial glomerular, TRPC: canal iónico 6 del potencial receptor transitorio, α -DG y β -DG: dextróglucanos, Z: ZO-1, V: vinculina, T: talina, P: paxilina, NHERF2: factor reclutador del intercambiador $\text{Na}^+ - \text{H}^+$.

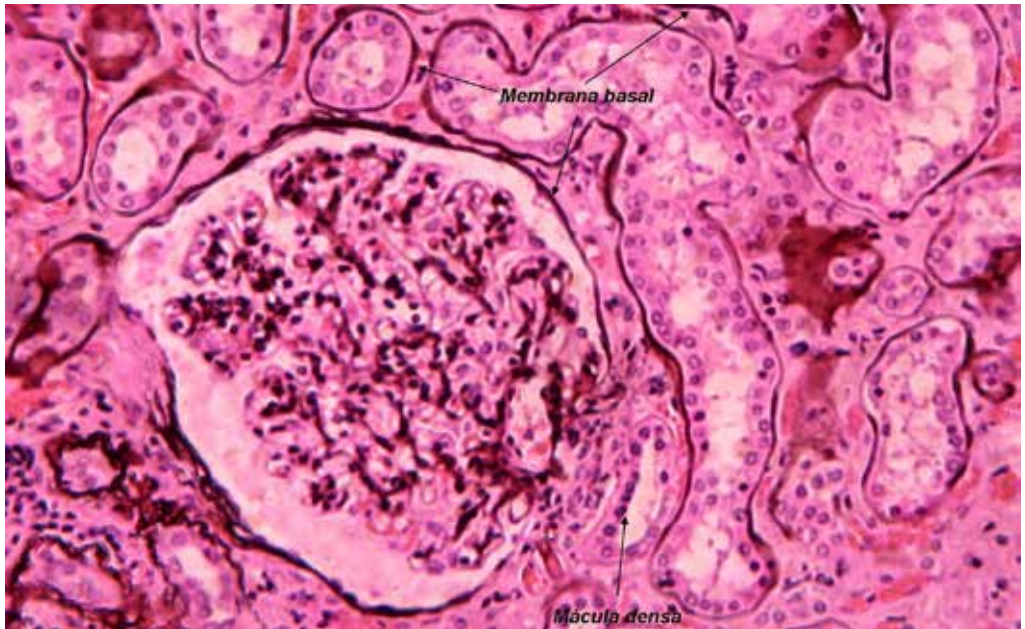


Figura 3.6: Tinción con metenamina plata, útil para resaltar las membranas basales.

Tabla 3.1: Moléculas implicadas en la interacción del podocito con el diafragma de la hendidura y la membrana basal glomerular. Adaptado de Colvin RB. *Diagnóstico de patología en enfermedades renales*. Marbán. 2014.

Molécula	Propiedades funcionales
Podocito	
<i>Podocalixina</i>	Elemento constitutivo fundamental del glucocáliz aniónico podocitario localizado hacia el espacio urinario. Mantiene la estructura glomerular y la integridad del podocito mediante uniones con la actina del citoesqueleto
<i>GLEEP-1</i>	Proteína transmembrana localizada a lo largo del canal luminal y receptora de la tirosina fosfatasa. Regula la filtración glomerular mediante sus efectos tanto en la estructura como en la función del podocito.
<i>WT-1</i>	Factor de transcripción solamente expresado en los podocitos del riñón adulto
<i>Citrosqueleto con actina</i>	Mantiene la integridad estructural de las prolongaciones del podocito. Constituido por actina, miosina, sinaptopodina y a-actina
Otros	
Anclaje podocito – membrana basal glomerular	
<i>a3b1-integrina</i>	Facilita el anclaje de las prolongaciones de los podocitos a la membrana basal glomerular. Las integrinas actúan como puentes entre las proteínas estructurales de la membrana basal glomerular (colágeno IV, laminina, entactina, fibronectina) con la actina del citoesqueleto del podocito.
<i>Dextroglucano</i>	Molécula transmembrana constituida por subunidades a y b. La subunidad a se une a los componentes catiónicos de la membrana basal glomerular y la subunidad b intracelular se une a la actina del citoesqueleto.
Anclaje podocito – diafragma de la hendidura	
<i>Nefrina</i>	Proteína estructural mayor de transmembrana en el diafragma de la hendidura y miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Las moléculas de nefrina se asocian a microdominios de señalización de la membrana del podocito e interactúa con otras moléculas tales como CD2AP y podocina para potenciar el proceso de señalización.
<i>Podocina</i>	Molécula transmembrana del podocito de la familia de las estomatinas que mantiene la indemnidad estructural del diafragma de la hendidura. Está involucrada en la señalización mediante interacción con CD2AP y Neph1.
<i>CD2AP</i>	Proteína del podocito adaptadora intracelular que se une al dominio citoplasmático de nefrina y se une a la actina de su citoesqueleto.
<i>ZO-1</i>	Proteína de membrana del podocito localizada en el punto de inserción del diafragma de la hendidura y el podocito. Interactúa con el citoesqueleto, con Neph1 y actina. Participa en procesos de señalización mediante la fosforilación de la tirosina.
<i>mFAT-1</i>	Protocadherina en el interior del diafragma de la hendidura involucrada en su desarrollo. Participa en la adherencia celular y actúa como molécula espaciadora para mantener el espacio extracelular.
<i>P-cadherina</i>	Molécula del diafragma de la hendidura implicada en la adherencia celular.

en ciertas enfermedades renales. La matriz mesangial aparece como una sustancia amorfa menos electrodensa que la lámina densa de la membrana basal. Parece ser continua con la lámina tenue interna. En apariencia, la función de las células mesangiales sería la de depurar la membrana basal de grandes proteínas que han quedado alojadas durante la filtración. La región mesangial intraglomerular se continúa con

la región mesangial extraglomerular (parte del aparato yuxtaglomerular).

Segmento del cuello

Zona de transición que conecta el corpúsculo renal con el túbulo proximal. Su estructura difiere en las distintas especies. En el humano, ciertos nefrones tienen un segmento del cuello corto revestido por un epitelio escamoso simple.

Túbulo proximal

Está compuesto por diversos segmentos que difieren algo en cuanto a su morfología, reacciones histoquímicas y vulnerabilidad a ciertas toxinas: a) la porción contorneada proximal (pars convoluta) que constituye el túbulo más largo de la corteza y b) la porción recta (pars recta) del túbulo proximal que forma la primera parte del asa de Henle que penetra en la médula.

Una de las principales funciones del TCP es reducir el volumen del filtrado glomerular en cerca del 70%. Esto se logra, en parte, por transporte activo de iones Na^+ desde el interior de las células tubulares hacia los espacios intercelulares laterales. Las numerosas mitocondrias localizadas en la proximidad de la membrana celular lateral proveen la energía necesaria para este transporte. Dada la carga eléctrica de los iones Na^+ , los cloruros le siguen en forma pasiva y esta acumulación de iones impulsa un movimiento osmótico del agua hacia este intrincado sistema. La mayor presión hidrostática así creada en los espacios laterales impulsa a su vez el líquido por la membrana basal hacia el intersticio renal.

Además de las funciones ya descritas, el TCP reabsorbe bicarbonato.

Varios ácidos orgánicos exógenos (penicilina) y bases orgánicas son secretados activamente hacia el líquido tubular por el TCP.

Al MET está revestido por una capa simple de células de forma compleja, con microvellosidades bien desarrolladas que forman el ribete en capillo a lo largo de la luz, un aparato endocítico activo y un abundante citoplasma que contiene numerosas mitocondrias. Las células exhiben un extenso sistema de interdigitaciones laterales con las células adyacentes. Grandes crestas abarcan toda la altura de las células. En la región apical hay interdigitaciones más largas pero más pequeñas y en la mitad basal existe un sistema especialmente prominente y elaborado de interdigitaciones primarias y secundarias. Estas prolongaciones laterales interdigitantes, aumentan mucho la superficie de la membrana celular lateral. Las prolongaciones laterales son lo bastante anchas como para contener una capa de mitocondrias grandes que, por su disposición, son las responsables de las estriaciones basales del citoplasma.

El ribete en cepillo que reviste la porción luminal de las células consta de microvellosidades largas, agrupadas apretadamente que están cubiertas por la membrana celular apical y por un glucosaminoglicano extracelular. Las microvellosidades del TCP reabsorben aminoácidos y D-glucosa por medio de la membrana celular, junto con iones Na^+ . La célula contiene un prominente aparato endocítico constituido por los siguientes elementos: 1) invaginaciones tubulares de la membrana celular apical ubicadas entre las bases de las microvellosidades, que se extienden hacia el citoplasma apical, 2) una serie de pequeñas vesículas que se supone emergen de las bases de las invaginaciones tubulares y presumiblemente transbordan las moléculas proteicas atrapadas al próximo componente del aparato endocítico, 3) grandes vacuolas apicales formadas por fusión de las vesículas pequeñas, 4) vacuolas de condensación que concentran las proteínas y 5) lisosomas (Figura 3.7).

En general, las proteínas secuestradas dentro de los lisosomas parecen estar destinadas a su degradación en aminoácidos. Los residuos no digeridos en los lisosomas pueden ser liberados de la célula por fusión de la membrana lisosómica con la membrana celular en la superficie luminal.

Las células tubulares están vinculadas entre sí por uniones ocluyentes poco profundas, adyacentes a la luz y uniones adherentes más profundas. Rara vez se observan desmosomas.

El túbulo contorneado proximal es el segmento más largo y más grande del nefrón, con un promedio aproximado de 14 mm de longitud y 30 a 60 mm de diámetro, razón por la cual se pueden observar cortes transversales en los preparados procesados por microscopio óptico (MO). Al MO y visto en tales secciones, el TCP presenta pocas células (3 ó 4), cúbicas altas, de citoplasma acidófilo, con núcleo grande, redondo y de ubicación central, con nucléolo prominente. La luz es pequeña y el borde apical de las células puede observarse desflechado (ribete en cepillo).

La parte recta del túbulo proximal comienza en un rayo medular y penetra en la médula a longitudes variables, según el nefrón sea superficial, mesocortical o yuxtamedular. Termina

cerca del borde inferior de la banda externa de la zona externa de la médula, donde aparecen de repente las células de la rama delgada del asa de Henle. Las células de la parte recta del túbulo proximal son semejantes a las del segmento contorneado pero de menor altura y de forma menos compleja. Las mitocondrias son abundantes pero más pequeñas y se encuentran distribuidas al azar por toda la célula. El ribete en cepillo está bien desarrollado y se tiñe con PAS. Las células contienen menos lisosomas y un aparato endocítico no tan bien desarrollado, aunque los microcuerpos son más prominentes.

Rama delgada del asa de Henle

Puede ser corta o faltar en los nefrones de asa corta y se encuentra casi siempre en la rama descendente, o bien puede ser larga, penetrando profundamente en la médula interna en los nefrones de asa larga, con segmentos descendentes y ascendentes. En el ser humano casi el 14% de los nefrones posee asa de Henle larga.

Los túbulos tienen un diámetro aproximado de 20 a 40 nm. La rama delgada está revestida por un epitelio escamoso cuya pared es de 1 a 2 nm de espesor (Figura 3.8). Si bien el epitelio es más grueso que el endotelio, resulta difícil distinguirlo. En la región del núcleo, la célula se proyecta hacia la luz. La rama delgada varía respecto de la profundidad de sus uniones herméticas, la forma de sus células, la especie estudiada y el número de organoides que contiene la célula. Se han identificado 4 regiones con morfología diferente: a) la rama delgada descendente de los nefrones de asa corta, b) la rama delgada descendente de los nefrones de asa larga, c) la rama delgada descendente de la médula interna de los nefrones de asa larga y d) la rama delgada ascendente de los nefrones de asa larga.

El asa de Henle cumple una función importante en la concentración de la orina, actuando como un sistema multiplicador de contracorriente.

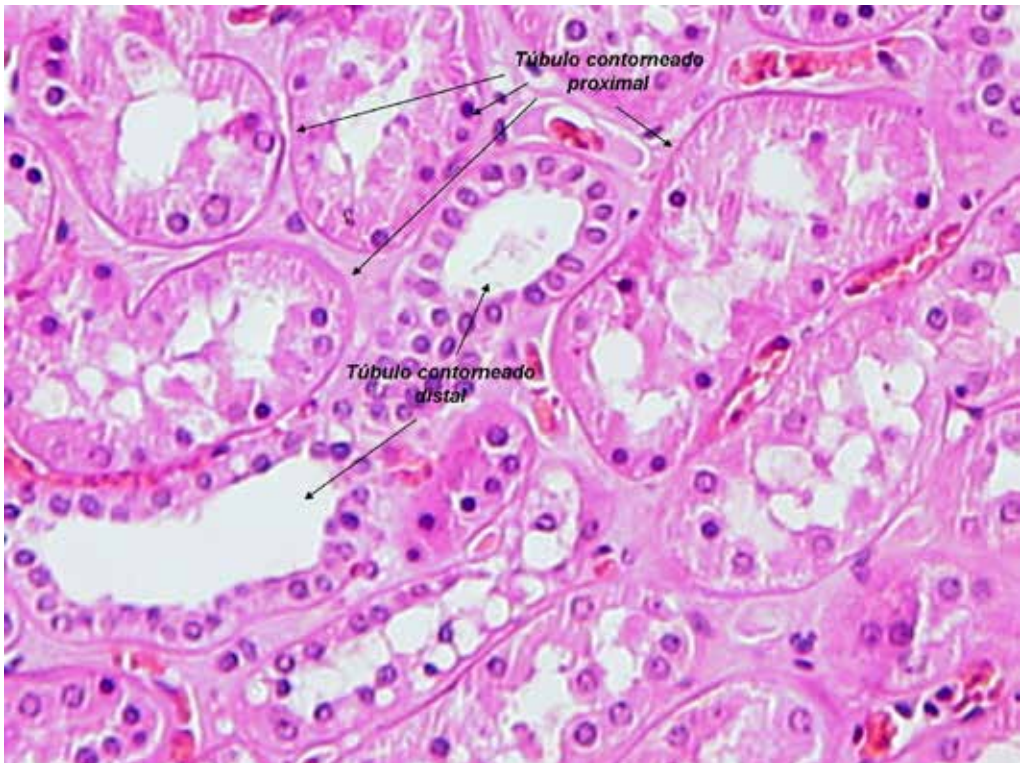


Figura 3.7: Túbulo contorneado proximal de un riñón humano con tinción de hematoxilina-eosina. Se muestra también túbulos distales.

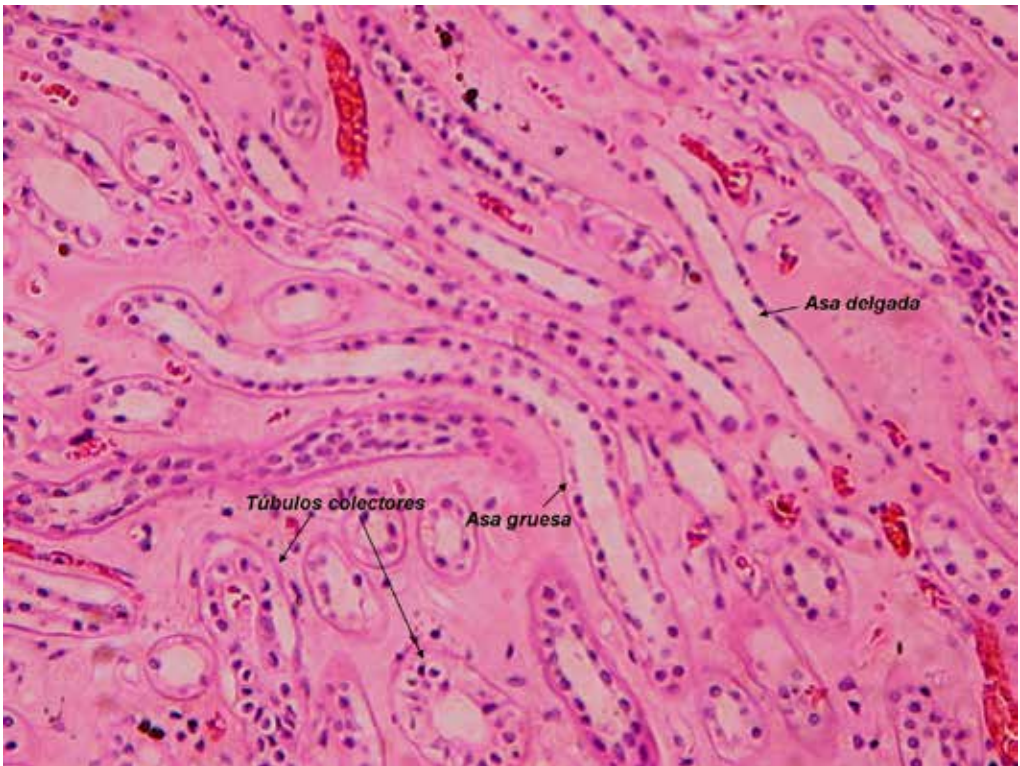


Figura 3.8: Corte histológico donde se evidencia ambas asas del asa de Henle y túbulos colectores.

Túbulo distal

El TD está compuesto por tres regiones: 1) una parte recta gruesa medular, 2) mácula densa y 3) un túbulo contorneado distal.

1. Parte recta del túbulo distal: comienza cerca del límite entre la médula externa e interna. Constituye el tercer componente del asa de Henle y completa su estructura en horquilla volviendo a través de la médula y el rayo medular al corpúsculo renal del que se originó el túbulo. La parte recta del TD que se encuentra en la médula está revestida por una capa celular más gruesa que la parte recta ubicada en la corteza. Las células de la rama gruesa ascendente tienen forma muy irregular y muchas de sus interdigitaciones se extienden desde la luz hasta la región basal de la célula. Las células de la parte recta cortical son más planas y por lo tanto sus núcleos hacen prominencia en la luz tubular. En toda la superficie celular se observan pocas mi-
2. Mácula densa: El TD en su retorno al corpúsculo renal de origen, corre en forma adyacente a la arteriola eferente, al mesangio extraglomerular y a la arteriola aferente. En esta región las células de la pared del túbulo distal son angostas y sus núcleos están muy juntos. Esta región se denomina mácula densa. Esta asociación del túbulo distal con las dos arteriolas y el mesangio extraglomerular se denomina aparato yuxtaglomerular. Un corto segmento de la parte recta del TD se extiende más allá de la mácula densa.
3. El túbulo contorneado distal: este es más

crovellosidades. Las prolongaciones interdigitantes laterales contienen numerosas mitocondrias que intervienen junto con la membrana celular en el transporte activo de iones. La permeabilidad del túbulo al agua es baja en esta zona y por lo tanto el agua no se equilibra osmóticamente y el contenido luminal se mantiene hipotónico respecto de la sangre.

corto que el TCP. El diámetro es algo variable, alcanzando casi 20 a 50 nm. Al MO, las células aparecen más bajas y en cortes transversales se ven más núcleos que en el TCP y el citoplasma aparece menos acidófilo y no presenta ribete en cepillo (Figura 3.7), pero al MET se observan algunas microvellosidades lumbinales. El aparato endocítico no está bien desarrollado. En su región basal hay prolongaciones laterales que se interdigitan con las de las células adyacentes. Las prolongaciones contienen grandes mitocondrias que le dan un aspecto semejante al TCP. El transporte activo de iones Na^+ desde el filtrado tubular puede continuar en este segmento del nefrón. Los núcleos se encuentran en el citoplasma apical, cerca de la luz. El túbulo está rodeado por una lámina basal continua.

Conductos colectores intrarrenales

Los conductos colectores intrarrenales comprenden una serie de estructuras (Figura 3.9):

a. **Túbulo de conexión o conector:** en los ne-

frones superficiales el túbulo de conexión se vacía directamente en el túbulo colector cortical. En los nefrones mesocorticales y yuxtamedulares, los túbulos de conexión se reúnen para constituir las arcadas y luego se vacían en los túbulos colectores corticales. Las arcadas comienzan en la parte profunda de la corteza, ascienden y luego vuelven a descender por un rayo medular. El túbulo de conexión está revestido por dos clases de células epiteliales. Las células del túbulo de conexión se caracterizan por las invaginaciones verdaderas de su membrana celular basal (no interdigitaciones) que penetran por toda la célula e incluso llegan al citoplasma apical. Las mitocondrias se encuentran entre las invaginaciones. El segundo tipo celular es una típica célula intercalada (oscura), como la que se observa en el conducto colector propiamente dicho.

b. **Tubos colectores corticales:** El tubo colector cortical se encuentra principalmente en el rayo medular. Al MO, las células principales que lo revisten son claras, cúbicas y ba-

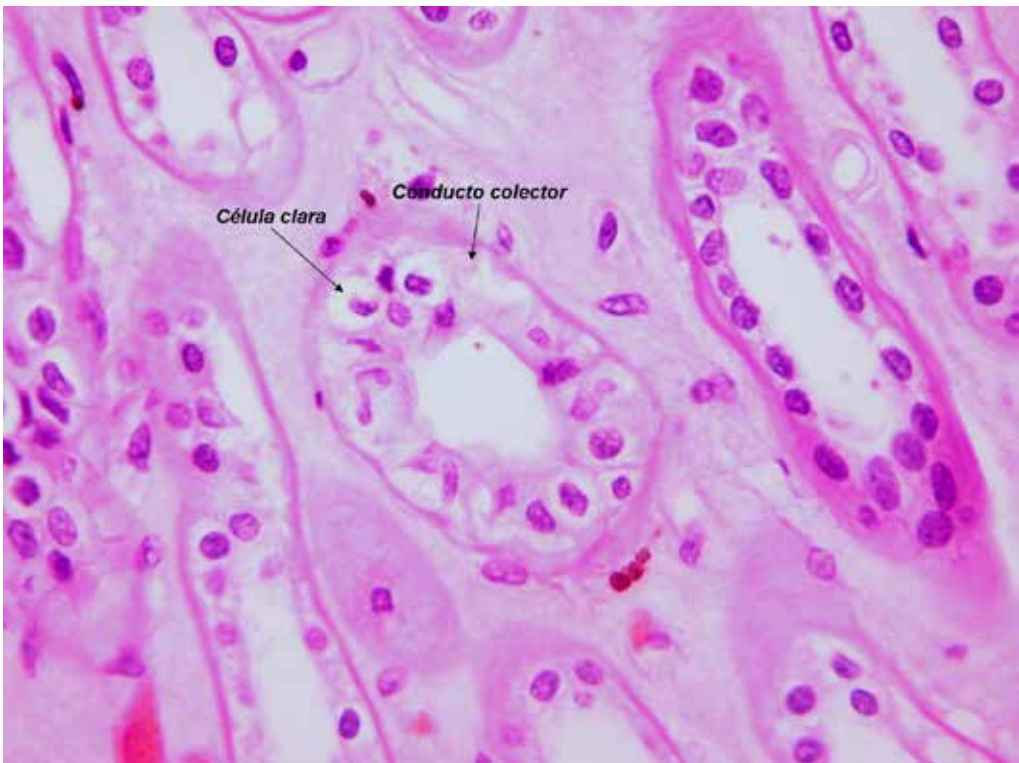


Figura 3.9: Conducto colector en donde puede visualizarse las células claras características de dicha estructura.

jas con límites intercelulares bien definidos y borde apical festoneado. Sus núcleos son redondos de ubicación central y su citoplasma se tiñe bastante escasamente. Al MET, contiene abundante mitocondrias pequeñas y orientadas al azar. Presentan microvellosidades muy pequeñas y una región basal que contiene pequeñas prolongaciones interdigitantes cortas, en tanto que la membrana basal forma algunas invaginaciones tortuosas. Interpuestas entre las células principales (claras), hay células intercalares (oscuras), cuyo citoplasma se tiñe con mayor intensidad y contiene mayor número de mitocondrias ubicadas alrededor del núcleo. La superficie de estas células está a menudo cubierta de pequeños pliegues denominados micropliegues. Su citoplasma apical contiene gran número de vesículas. Las células oscuras se ven en toda la corteza y en parte de la médula, pero no en la región papilar.

- c. **Túbulos colectores medulares:** son semejantes a los túbulos colectores corticales pero sus células aumentan poco a poco de altura. No se ramifican al atravesar la médula externa.
- d. **Conductos papilares:** La convergencia de los túbulos colectores genera la formación de varios grandes conductos colectores rectos denominados conductos papilares (conductos de Bellini). Estos tienen un diámetro de 200 a 300 nm. Vacían su contenido en los cálices menores por medio de pequeños orificios situados en el vértice papilar. Esta superficie se denomina área cribosa.

Aparato yuxtaglomerular

En el polo vascular del corpúsculo renal, una porción especializada del TD, la mácula densa, establece íntima relación con las arteriolas aferentes y eferentes de un glomérulo y también con unas almohadillas de células denominadas

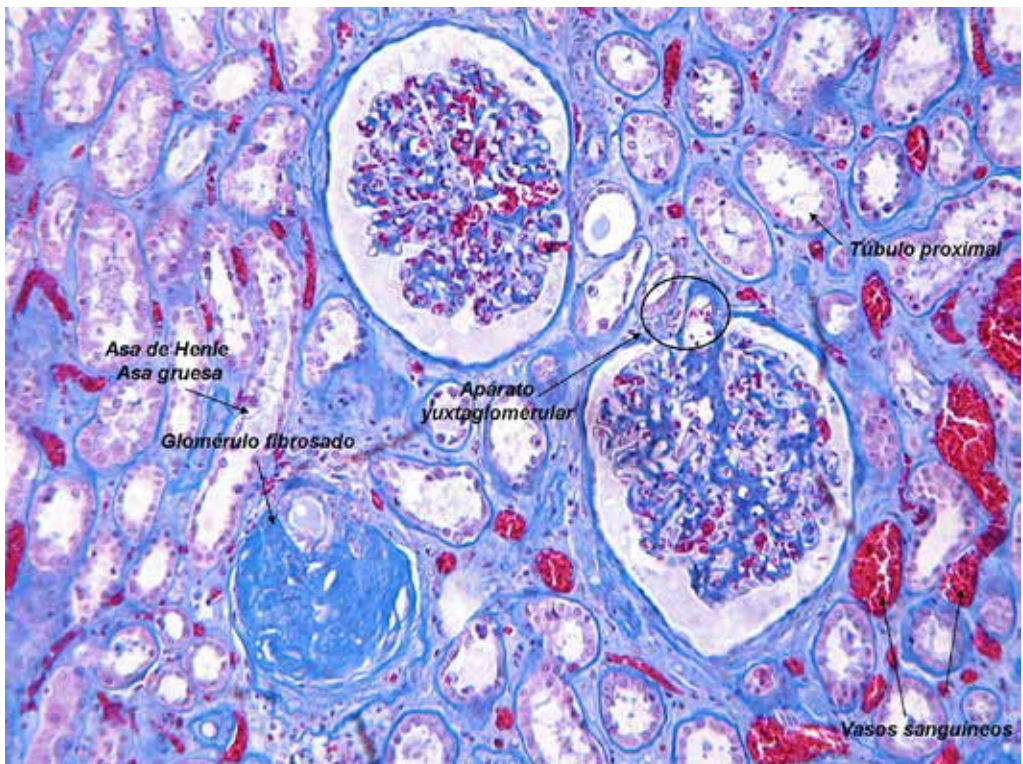


Figura 3.10: Vista de un corte coloreado con tricrómica. Puede identificarse el polo vascular del glomérulo con la mácula densa, la arteriola aferente y el mesangio extraglomerular, todos elementos constitutivos del aparato yuxtaglomerular. Se muestra también túbulos proximales, asa de Henle y un glomérulo fibrosado, denominado “oblea”. La oblea consecuencia de cambios fibrosos y es normal en el proceso de envejecimiento.

mesangio extraglomerular. Estas cuatro entidades componen el aparato yuxtaglomerular (Figuras 3.10 y 3.11).

Las células musculares lisas modificadas de la arteriola aferente (y a veces de la eferente) de esta región elaboran gránulos identificables por sus propiedades tintóreas y se ha demostrado que contienen la hormona renina. Se han evidenciado también mayor cantidad de gránulos en los nefrones superficiales que en los de los mesocorticales y yuxtamedulares, de lo que se desprende la mayor producción de renina por parte de los primeros con respecto a estos últimos.

Las células musculares lisas modificadas se denominan células yuxtaglomerulares. Contienen filamentos intracelulares y cuerpos densos iguales que otras células musculares lisas pero se observa más retículo endoplasmático rugoso (RER), un gran aparato de Golgi y cierto número de gránulos de secreción limitados por membranas en diversas etapas de producción, condensación y almacenamiento.

La mácula densa comprende las células que revisten la pared del TD donde la porción recta

ascendente se acerca al glomérulo de su nefrón (Figuras 3.6 y 3.12). Aparece como una mancha densa porque las células son más angostas y por ende sus núcleos están más juntos y se tiñen con mayor intensidad. Las interdigitaciones observadas, por lo general, en el citoplasma basal de las células del TD, están orientadas en forma paralela a la membrana basal en lugar de perpendicular. Las células de la mácula densa tienen mitocondrias más cortas y orientadas al azar. Las células se hallan polarizadas hacia la superficie basal y el aparato de Golgi es lateral o basal respecto al núcleo. Su singular ubicación hace que esta región pueda actuar como un elemento sensible a algún parámetro del líquido tubular distal, afectando a las células granuladas de la pared arteriolar. Las células del mesangio extraglomerular (célula de Polkissen, célula de Lacio o almohadilla polar) forman una almohadilla celular entre las paredes de las arteriolas aferente y eferente. Estas células son semejantes a las células mesangiales intraglomerulares de las cuales son adyacentes.

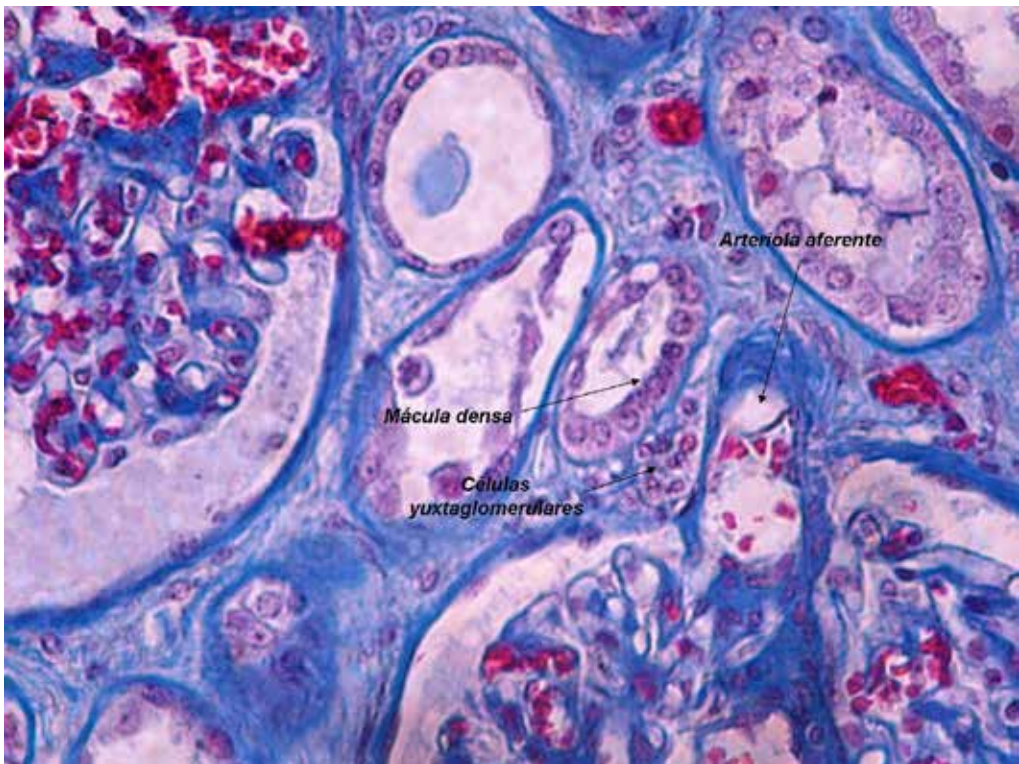


Figura 3.11: Vista a mayor aumento del aparato yuxtaglomerular.

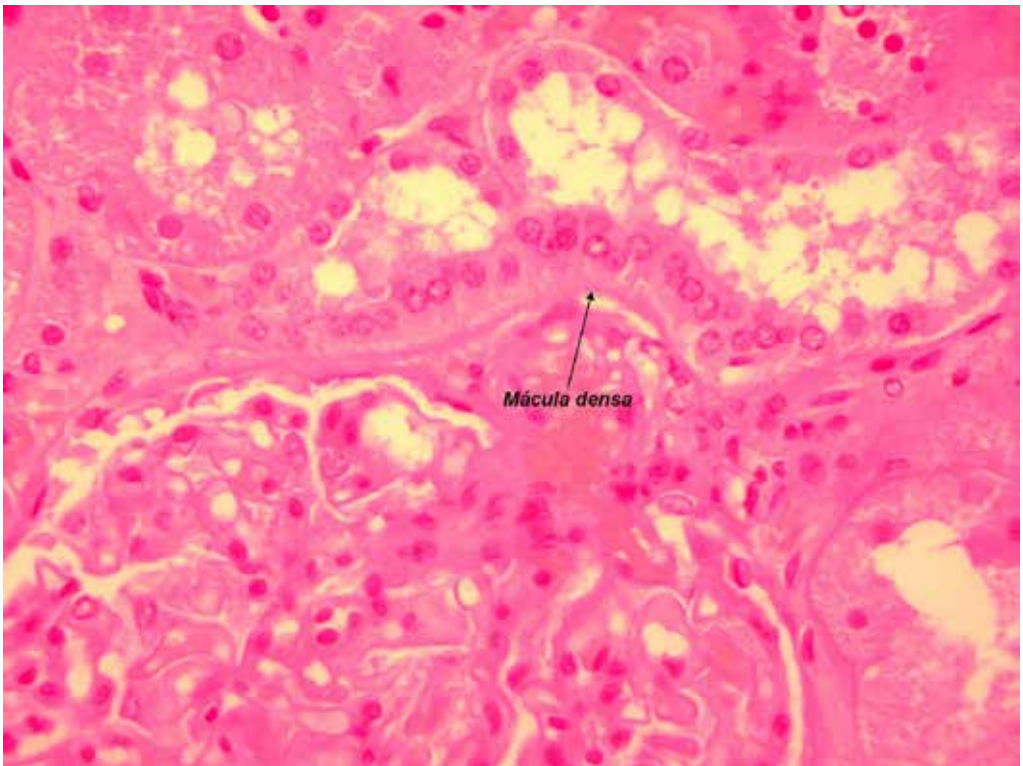


Figura 3.12: Se muestra la mácula densa, caracterizada por angostamiento de las células y por poseer los núcleos más juntos respecto a las demás células del túbulo distal. Estas características son las que confieren el aspecto “denso”.

Intersticio renal

El intersticio cortical es escaso normalmente, aunque puede aumentar su volumen y hacerse fibroso en diversas patologías. En el intersticio cortical pueden observarse dos tipos principales de células. El más frecuente es el fibroblasto. El segundo es una célula de la serie mononuclear que puede presentar numerosas vacuolas fagocíticas y lisosomas. El intersticio cortical está atravesado por finos haces de colágeno. Contiene también líquido reabsorbido, en tránsito desde la luz tubular hacia los capilares.

Por el contrario, el intersticio de la médula es más abundante, contiene una población de células intersticiales alargadas, cuyo eje mayor es perpendicular al de los túbulos de esa región. Presentan largas prolongaciones ramificadas que se ubican cerca de los vasos y túbulos y en ciertos casos parecen rodearlos. Una característica de estas células es que

contienen un número variable de gotitas de lípidos en su citoplasma, donde además hay finos filamentos intracelulares, RER, numerosos lisosomas y otros organoides. Las células aparecen parcialmente rodeadas por una capa de material semejante a una membrana basal, que se extiende también al espacio intercelular formando una red. La matriz intercelular contiene pequeños haces de colágeno, un material floculento y filamentos finos.

Varias son las funciones propuestas para estas células intersticiales particulares: a) elaboran la matriz intersticial, b) son contráctiles y esta capacidad jugaría un importante papel en la concentración de la orina, c) son fagocíticas, d) producen sustancias vasodpressoras (probablemente prostaglandinas E₂, A₂ y lípidos neutros) y e) síntesis de eritropoyetina (sustancia esencial para la formación de los glóbulos rojos).

Vasos sanguíneos

Arterias: Las arterias renales (Figura 3.13) se dividen en una rama anterior y otra posterior antes de alcanzar el hilio renal. La rama anterior corre por delante de la pelvis renal, la posterior penetra en el seno renal por detrás de la pelvis renal. En la siguiente ramificación se describen cinco ramas segmentarias. La rama anterior se divide en las arterias segmentarias superior, media e inferior y la rama posterior se transforma en una arteria segmentaria posterior. El quinto segmento o arteria apical puede formarse de la rama anterior y/o posterior. En el seno renal las arterias se ramifican formando arterias interlobulares que entran en las columnas renales, adyacentes a las pirámides renales. En la base de la pirámide renal, la arteria interlobulillar se ramifica formando numerosas arterias arciformes, que atraviesan la base de la pirámide medular cerca de la unión córticomedular. La arteria arciforme emite ramas denominadas arterias interlobulillares que corren periféricamente por la corteza en-

tre rayos medulares. A medida que las arterias interlobulillares ascienden, emiten arteriolas aferentes, que pueden irrigar uno o más corpúsculos renales. La arteriola aferente penetra en el corpúsculo renal y forma varios lobulillos de redes capilares. Dentro de cada lobulillo los capilares se anastomosan, pero no hay anastomosis entre capilares de lobulillos adyacentes. Los capilares convergen luego formando la arteriola eferente que sale del corpúsculo renal por el polo vascular. Para algunos autores, en los nefrones yuxtamedulares la arteriola aferente se continúa con la eferente y los capilares del corpúsculo renal emergen a un lado de este cortocircuito arteriolar. En caso de muerte del corpúsculo renal se podría formar un vaso aglomerular denominado vasa rectae vera.

Circulación capilar postglomerular: Las arteriolas eferentes salen del corpúsculo renal y se dividen en una segunda red capilar. La morfología de estos capilares difiere, según el corpúsculo renal sea superficial o yuxtamedular. Las arteriolas eferentes de los nefrones superficia-

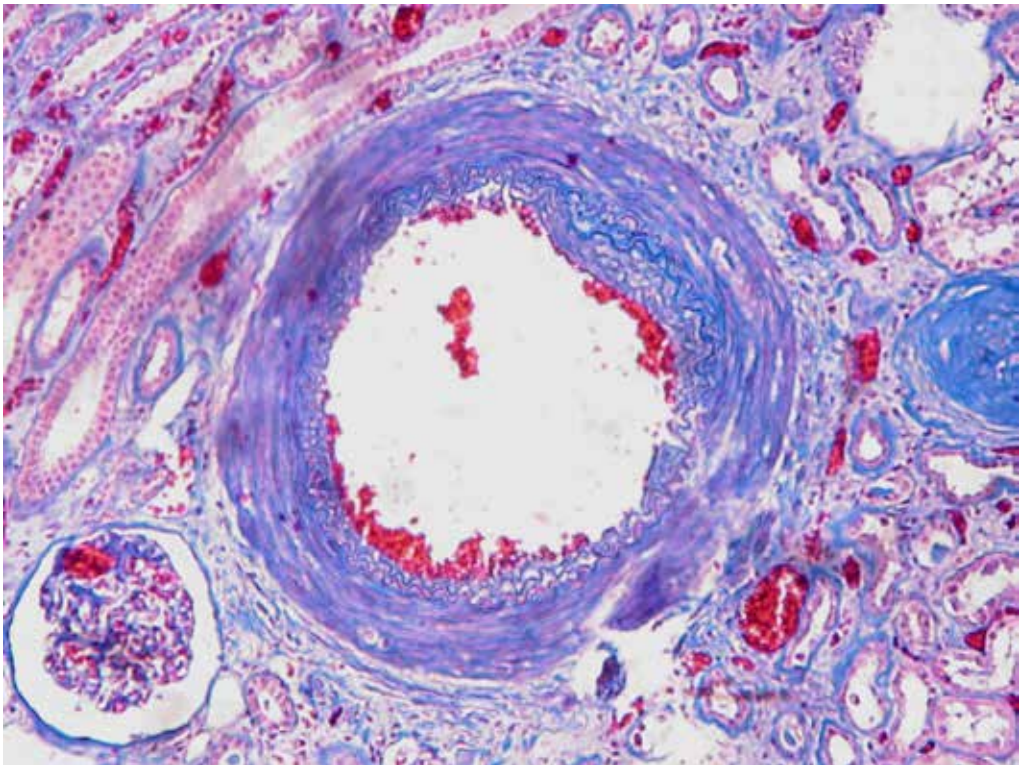


Figura 3.13: Arteria renal de mediano calibre. Compárese el diámetro de la estructura vascular con el diámetro del glomérulo adyacente.

les son cortas y se dividen formando una red capilar peritubular (Figura 3.4), que irriga los túbulos contorneados asociados.

La mayoría de estas arteriolas eferentes de los nefrones yuxtamedulares se dividen formando varios vasos paralelos no ramificados, las arteriolas rectas falsas. Estos vasos descienden hasta la pirámide medular, dan una vuelta en horquilla y vuelven a ascender en la región contigua a la rama descendente, formando un intercambiador de contracorriente vascular. Las ramas descendentes se denominan arteriolas rectas y las ascendentes venas rectas.

Venas: El sistema venoso del riñón es muy irregular y hay anastomosis entre estos vasos. Cerca de la cápsula hay pequeñas vénulas dispuestas en dirección radial y forman las venas estrelladas, que a su vez, dan origen a las venas interlobulillares que corren adyacentes a las arterias interlobulillares. Las venas interlobulillares desembocan en las venas arciformes que se extienden a nivel de la unión córtico-medular. Las venas arciformes reciben también sangre de las ramas venosas de los vasos rectos. Las venas interlobulares se forman por confluencia de las venas arciformes y corren en compañía de la arteria correspondiente. De su confluencia se forma la vena renal

Linfáticos: Son más prominentes alrededor de las arterias que de las venas. Se han detectado junto a las arterias y venas interlobulillares, arciformes, interlobulares, segmentarias y renales. En la región del seno renal convergen en varios troncos grandes que salen por el hilio. Los linfáticos que acompañan a los vasos interlobulillares se anastomosan con una abundante red de linfáticos existentes en la cápsula renal y el tejido perirrenal. No se ha demostrado con claridad la presencia de linfáticos medulares.

Inervación: Numerosas fibras autónomas que forman el plexo renal acompañan a la arteria renal y sus ramas hasta el riñón. La mayoría de éstas pertenecen a la división simpática del sistema nervioso autónomo. Las fibras simpáticas inervan a los vasos sanguíneos renales y producen vasoconstricción. Algunos autores consideran que fibras parasimpáticas provenientes del nervio vago también inervan al riñón. Se han descrito también fibras sensitivas cuya sección bloquean el dolor renal. Sólo se

identificaron terminales nerviosas junto a los vasos renales en el aparato yuxttaglomerular y en el intersticio renal. No se han identificado nervios que penetren en la membrana basal de los túbulos o en el corpúsculo renal.

Vias urinarias

Conducen la orina desde el riñón hacia el exterior, dónde la vejiga actúa como órgano recolector y almacenador que limita la emisión de orina diaria en 3 - 4 episodios breves. La cantidad de orina es de 1,5 litros por día. Es hipertónica y contiene, entre otros elementos, urea, ácido úrico y creatinina.

Los cálices, la pelvis, el uréter y la vejiga tienen la misma estructura básica, aunque la pared se hace gradualmente más gruesa en dirección a la vejiga.

La mucosa está formada por un epitelio cúbico o cilíndrico de transición y por una lámina propia de tejido conjuntivo que varía de laxo a denso.

Las células más superficiales son responsables de la barrera osmótica entre la orina y los líquidos de los tejidos. En estas células la membrana plasmática en contacto con la orina está especializada, presentando condensaciones citoplasmáticas, como placas gruesas, separadas por franjas de membranas más delgadas.

Al vaciarse la vejiga, la membrana se pliega en las regiones finas y las placas gruesas se arrollan e invaginan, formando vesículas fusiformes cerca de la superficie celular hasta nuevo llenado.

La barrera citoplasmática se forma en el complejo de Golgi y los cerebrósidos son su principal componente.

La capa muscular está formada por una capa longitudinal interna y una circular externa.

A partir de la porción inferior del uréter aparece una capa longitudinal externa.

En la porción proximal de la uretra la musculatura de la vejiga forma el esfínter de ésta.

El uréter atraviesa oblicuamente la pared de la vejiga, de modo que forma una válvula que impide el reflujo de orina. La parte del uréter situada en la pared de la vejiga sólo muestra músculo longitudinal, cuya contrac-

ción abre la válvula y facilita el paso de orina del ureter a vejiga.

Por fuera las vías urinarias están recubiertas por una capa adventicia de tejido conectivo laxo, excepto la parte superior de la vejiga que está cubierta por serosa peritoneal.

La uretra es un tubo que lleva la orina al exterior desde la vejiga en el acto de micción.

En el hombre la uretra también da paso al esperma durante la eyaculación. En cambio en el sexo femenino sólo es un órgano del aparato urinario.

La uretra femenina es un tubo de 4 - 5 cm de longitud, tapizado con cambios rápidos de epitelios de plano-estratificado a sudoestratificado. Cerca de su abertura hay un músculo estriado, esfínter externo de la uretra

La poca longitud de la uretra femenina, la cercanía con el orificio anal y la mala higiene hace que sea mayor la frecuencia de infecciones urinarias en la mujer.

Se debe insistir desde niñas a la limpieza de la zona desde adelante hacia atrás para evitar el arrastre de microorganismos de la zona ano-rectal.

La uretra masculina está formada por tres porciones:

1. prostática
2. membranosa

3. cavernosa o peneana

La prostática se sitúa próxima a la vejiga y su parte inicial está dentro de ella. Los conductos que transportan la secreción prostática se abren en la uretra prostática.

En la porción dorsal de la uretra se localiza el verumontanum, una elevación que se proyecta hacia el interior. A los lados del mismo se abren los conductos eyaculadores, por los que pasa el semen.

La uretra prostática está revestida por epitelio de transición.

La uretra membranosa sólo tiene 1 cm de extensión y está revestida por epitelio pseudoestratificado. En esta región se localiza el esfínter externo de la uretra.

La uretra cavernosa se localiza en el cuerpo cavernoso del pene. Cerca de su extremo externo se dilata y se forma la fosa navicular.

El epitelio en esta porción de la uretra pasa de pseudoestratificado a planoestratificado.

Las glándulas de Littre son de tipo mucoso y se localizan en toda la extensión de la uretra, si bien predominan en la uretra peneana, son las encargadas de la lubricación de la uretra antes de de la eyaculación.

Bibliografía

1. Dongmei Cui Histología: Wolters Kluwer Lippincott, Williams y Wilkins. 2011.
2. Junqueira - Carneiro: Histología 6a Edición Edit. Masson. 2005
3. Ross - Pawlina: Histología 6a. Edición . Editorial Panamericana. 2012
4. Welsch Sobotta: Histología 3a. Edición. Editorial Panamericana. 2014.

Sección

02

Metabolismo del agua

Propiedades físico-químicas del agua

04

Bollini A., Rasia M

¿Qué es el agua?

Agua es el nombre común que se aplica al estado líquido del compuesto de hidrógeno y oxígeno: H_2O . El átomo de oxígeno y los dos átomos de hidrógeno ocupan los vértices de un triángulo isósceles (Figura 4.1). Los electrones de la molécula se disponen de manera que se producen acumulaciones de cargas positivas y negativas dispuestas alternadamente en el espacio. Esta separación de cargas origina que la molécula constituya un *dipolo eléctrico*.

El carácter de **polar** hace que la molécula actúe en forma diferente a aquellas que no lo poseen.

La disposición electrónica hace también que la molécula de agua pueda formar *enlaces o puentes hidrógeno* (Figura 4.2); enlace que se forma, en este caso, entre un grupo dador de protones y un grupo aceptor. El oxígeno actúa como dador (a lo largo de la línea O-H) o acep-

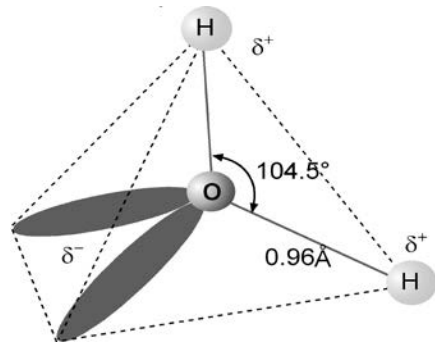
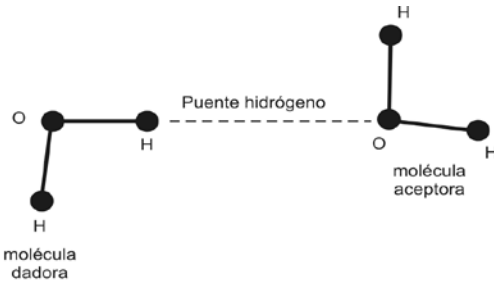


Figura 4.1: Estructura de la molécula del agua. Los átomos tienen unas nubes de electrones que los rodean; al formarse la molécula de agua, estas nubes engloban los tres átomos dando lugar a la forma caprichosa que se muestra en la figura. Este es el origen de enlace o puente de hidrógeno, responsable de las propiedades del agua.

tor (a lo largo de uno de sus vértices negativos). Este enlace afecta profundamente las propiedades físicoquímicas del agua y es la base de una serie de funciones esenciales para la vida.



Enlace de hidrógeno entre dos moléculas de agua.

Figura 4.2: Esquema estructural de la formación de enlaces entre dos moléculas de agua mediante enlaces de hidrógenos.

Los átomos de los extremos (los hidrógenos) interactúan fuertemente con las moléculas de agua vecinas.

El agua en la naturaleza

En el proceso de calentamiento del agua, al poco rato de puesta en el fuego, la masa cristalina del agua empieza a agitarse, debido a que las capas inferiores al calentarse se deslizan hacia arriba y dejan caer a las superiores, que son más frías y pesadas. El movimiento, de tipo circular, se llama “convectivo” y sucede también en la atmósfera; es el origen de los espejismos. Más tarde empiezan a formarse burbujas, producto del desprendimiento de los gases disueltos en el agua (principalmente aire). El proceso se conoce como “desgasificación”; cuando entran en ebullición, las burbujas contienen agua que se ha evaporado en el interior del recipiente y forman borbotones. Si dejamos hervir el agua por un buen rato, ésta se enturbia, pues las sales que contiene disueltas se concentran en el líquido que queda.

En resumen, el agua se mueve verticalmente por efecto del calentamiento, contiene gases disueltos, que son evidentes al desprenderse por causa del aumento de temperatura y también contiene sales (el agua pura no existe como tal en la naturaleza) que al hervir se concentran en el líquido, ya que el vapor está prácticamente libre de ellas. Esto último tiene gran importancia tecnológica, pues es una manera simple de obtener agua potable del agua de mar salada.

La fase sólida tiene interesantes propiedades. La más asombrosa es que el líquido aumenta su volumen al congelarse (Figura 4.3).

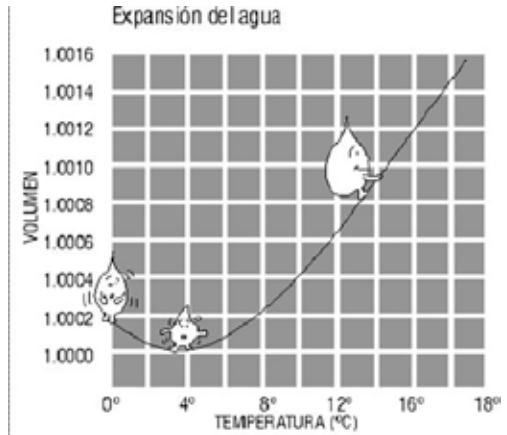


Figura 4.3: Cambio de volumen del agua conforme aumenta la temperatura.

Al aumentar el volumen del agua congelada su densidad (relación masa/volumen) disminuye y por esto el hielo flota; si ello no sucediese, los lagos y estanques se congelarían del fondo a la superficie eliminando toda la vida acuática. En cambio, el hielo que se acumula en la superficie actúa como aislante de temperatura evitando que el agua de abajo se congele (Figura 4.4). La presión ejercida por el hielo al expandirse puede romper un barco atrapado en los hielos del Ártico.

La explicación de este comportamiento tiene que ver con la estructura cristalina del hielo (Figura 4.5). Al congelarse, las moléculas de agua forman rápidamente estructuras ordenadas. A la presión atmosférica ordinaria, cuatro moléculas se asocian en la forma de un tetraedro, las que a su vez conforman una estructura de anillos hexagonales. Ésta, por cierto, es una estructura muy poco empaçada (con muchos huecos); es por ello que el agua sólida es menos densa que el agua líquida y por eso el hielo flota en el agua ordinaria.

Ciclo del agua: hielo, agua, vapor

El agua existe en nuestro mundo en tres formas: sólida, líquida y gaseosa. Un elemento tan importante para la vida merece un nombre para cada presentación: el sólido es el “hielo”; el líquido es “agua” y el gas es “vapor”, aunque de hecho no nos es desconocido que son lo mismo (químicamente la misma sustancia).

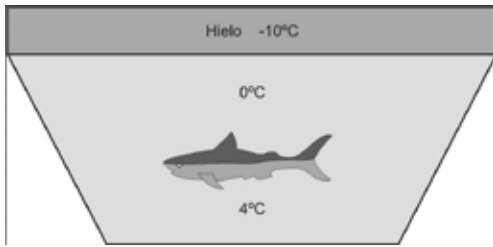


Figura 4.4: En un medio ambiente a -10°C , en primer lugar se enfría la capa superficial de agua y, dadas las diferentes densidades del sólido y el líquido, dicha capa permite la sobrevida de los peces.

El gas, al que llamamos comúnmente vapor, es una fase en donde las moléculas están muy distantes unas de otras. Prácticamente son ajenas a las interacciones moleculares y no existe orden. El sólido es la otra cara de la moneda: en él reina el orden. Los líquidos son estructuras intermedias entre el orden del sólido y el desorden total del gas.

Si se calienta el sólido se derrite en un proceso llamado *fusión*, y llega a líquido. Normalmente el orden persiste tan sólo localmente, pero el agua es la gran excepción: su líquido tiene la mayor estructura de todas las sustancias normales. Las moléculas de agua se agrupan en estructuras bien definidas, normalmente hexagonales y sólo es posible una limitada agitación molecular.

En la naturaleza existe un cambio continuo entre cada forma (o “fase”, como se le llama científicamente) del agua. Cuando llueve, el

vapor se precipita en forma de líquido y cuando graniza el líquido, en su descenso a la Tierra, toma la fase sólida. Cuando nieva privan unas condiciones de humedad y de temperatura del aire tales que el vapor se precipita como sólido, en un proceso que los físicos llaman “sublimación” (en este caso inversa, ya que la sublimación es el paso de gas a sólido sin pasar por la fase líquida intermedia). Por efecto del calor, el agua líquida se evapora. En la naturaleza este continuo cambio es llamado el “ciclo hidrológico” Los seres vivos, las plantas y los animales, participan en el ciclo hidrológico global del planeta (Figura 4.6).

El agua y los seres vivos

Biológicamente, el agua es un elemento maravilloso y constituye un campo fascinante para investigar. En el agua se originó la vida y de ella sigue dependiendo. Muchos seres vivos moran inmersos en el agua; los que no (el ser humano incluido), contienen agua en gran medida en su interior.

El agua es el constituyente necesario de todas las células, animales y vegetales, y la vida no puede existir en su ausencia ni siquiera por un período limitado.

El contenido de agua es variable de un organismo a otro. En general los tejidos jóvenes tienen más agua y se va perdiendo en los procesos de envejecimiento. Es el agua la que da la turgencia a las células. En el hombre adulto

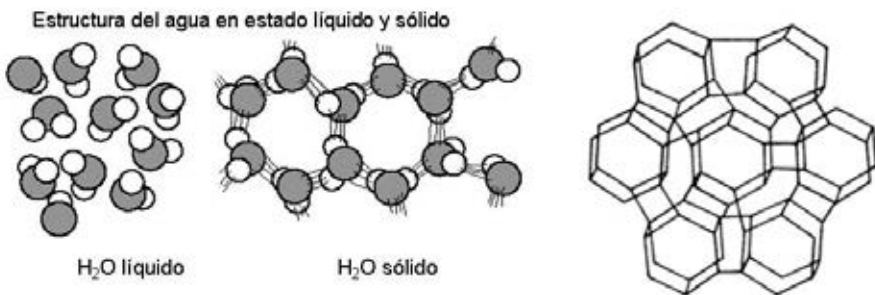


Figura 4.5: El hielo tiene una estructura cristalina muy ordenada en donde cuatro moléculas de agua forman tetraedros que se unen entre sí. Las cavidades de esta estructura explican por qué la fase sólida es menos densa que la líquida.

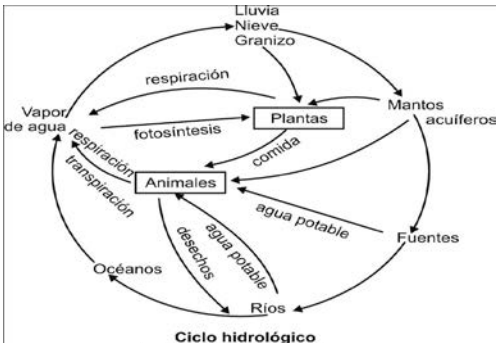


Figura 4.6: Ciclo hidrológico del planeta.

el contenido promedio del agua de su organismo constituye un 60-70% de su peso. En los fluidos biológicos, tales como la saliva, plasma y jugos gástricos, el contenido de agua es hasta de 99.5%. Aproximadamente el 65% del contenido de agua en los organismos se encuentra en las células y 35% en el espacio extracelular (5% en el plasma y el 10% restante distribuido en otras estructuras).

La ingestión de agua y su generación interna en las reacciones químicas que constituyen el metabolismo se acopla con la pérdida del agua por la excreción, transpiración y pérdida de vapor por la respiración para dar lugar al ciclo hidrológico propio de los organismos. Este, a su vez, se acopla al ciclo hidrológico de la naturaleza.

La calidad del agua

El agua no se encuentra en la naturaleza en su forma químicamente pura, compuesta solamente por moléculas H₂O, esta sólo se da en condiciones experimentales. Puesto que disuelve ávidamente a la mayoría de los compuestos sólidos, líquidos o gaseosos, en su forma natural se encuentra normalmente impregnada de ellos. Esto en sí es bueno, pues es precisamente el oxígeno disuelto el que permite la vida acuática; los sólidos en solución modulan su actividad química y son aprovechados por los seres vivos. Es interesante hacer notar que el agua químicamente pura no es apropiada para la vida.

Pero esta propiedad de disolver compuestos es, al mismo tiempo, la que provoca serios problemas de contaminación: los desechos domésticos o industriales incorporados a las masas de agua llegan a hacerla inadecuada y hasta

perigrosa para la vida. Conocer los límites de impurezas que para cada uso pueden aceptarse y estudiar la manera de eliminarlas es una tarea de higiene extremadamente importante para conservar los recursos acuáticos. En medicina es importante conocer los peligros que se ocultan en el manejo descuidado del agua. Tomar conciencia del daño que podemos causar es también importante pues una vez contaminada, el costo de purificación del agua es muy alto. Existe sólo un 2,8% de agua fresca del agua disponible en la tierra (Figura 4.7).

Si no existiera agua potable disponible, las rutinas domésticas no serían posibles, surgirían problemas sanitarios, las fábricas se detendrían y la agricultura estaría comprometida. En pocas palabras, todo el tejido social empezaría a deshacerse.

El problema surge porque con el crecimiento de la población mundial y la industrialización, la demanda de agua crece; en un futuro próximo varias naciones padecerán escasez. El agua es uno de los problemas más urgentes de la humanidad. El consecuente problema de las aguas residuales es de magnitud comparable.

Propiedades del agua

El agua es el principal componente de nuestro organismo (60 – 70% de nuestra masa corporal).

Sus propiedades fisicoquímicas son importantes porque esclarecen muchos de los misterios sobre el comportamiento de esta “nada común sustancia” y son la base de una serie de funciones esenciales para la vida. La investigación sobre la naturaleza molecular ha mostrado que una de las principales claves, quizás la más importante, es la *ligadura de hidrógeno*. No es

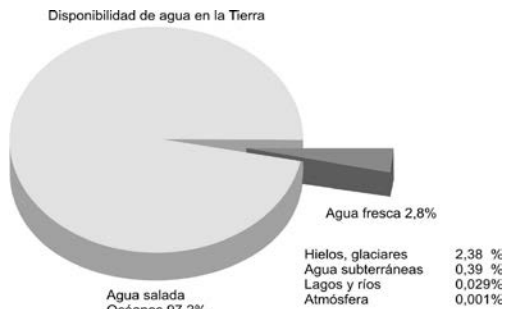


Figura 4.7. Distribución de la totalidad del agua existente en el planeta Tierra.

el agua la única molécula que tiene ligaduras de hidrógeno, lo que parece ser único en su estructura es que las moléculas fácilmente se aglomeran en redes tridimensionales, con muchos huecos, cuya geometría depende del ángulo que forman los tres átomos componentes. Esto le confiere gran cohesión. Esta estructura, por cierto, se mantiene en las fases líquida y sólida y hace del agua una sustancia completamente fuera de lo común: es líquida en condiciones normales cuando, por el tamaño de sus moléculas “debería” ser gaseosa; su forma sólida flota sobre su forma líquida, cuando “debería” ser al revés; el orden de sus moléculas en su forma líquida semeja más un sólido que un líquido ordinario.

Las propiedades fundamentales del agua pueden ser resumidas en cuatro apartados:

1. Es el disolvente general en nuestros compartimentos corporales, condiciona los fenómenos osmóticos y permite el intercambio entre compartimentos (transporte de los nutrientes en un sentido y de los desechos de la actividad celular en el otro).

Con excepción de productos exóticos, **el agua es el mejor disolvente que existe** (de sólidos, de líquidos y de gases). Si no fuere así, no podría sustentar la vida, pues gracias a esta propiedad conduce los nutrientes a los seres vivos y elimina sus desechos; además, lleva el oxígeno disuelto en ella a los seres acuáticos. El contenido de sales, sin embargo, debe estar comprendido dentro de ciertos límites (agua potable), pues en exceso rompe el equilibrio celular y puede extraer las sales de las células deshidratándolas. Por ello, esta misma propiedad es la que hace que sea tan fácil contaminarla y hacerla inservible para la vida. El agua disuelve una gran variedad de sólidos sin reaccionar químicamente con ellos; por eso pueden purificarse las aguas contaminadas, aunque a expensas de mucha energía.

2. Es el medio en el que se producen la inmensa mayoría de las reacciones químicas que constituyen la vida (reacciones metabólicas) participando en ellas directa o indirectamente.

Es necesario aclarar que el agua químicamente pura no existe en la naturaleza y es inadecuada para la vida por varios motivos.

En primer lugar, es extremadamente reactiva y ataca los delicados procesos vitales. Existe además un equilibrio de sales en las células que el agua químicamente pura rompería con consecuencias fatales, pues tendería a asimilar los sólidos disueltos, sustrayéndolos de las células. En el otro extremo, un agua con demasiadas sales tiene un efecto similar por la misma razón. Así, la salinidad tan alta del Mar Muerto no permite el desarrollo de vida en su seno.

3. Sus propiedades térmicas, diferentes de las de todos los demás líquidos, la hacen insustituible para la regulación de la temperatura corporal. Si el agua no tuviera la estructura que tiene no podría almacenar el calor en tan grandes cantidades como lo hace (la propiedad se llama capacidad calorífica) y así no serviría para regular la temperatura de los seres que vivimos inmersos en un medio de aire, en donde las variaciones externas de temperatura son tan altas.

El agua presenta tres propiedades fundamentales que justifica su capacidad para la termorregulación.

▪ **Alta conductividad térmica**

El agua conduce el calor mejor que el aire. Al calentar de igual manera dos trozos de metal y dejar uno al aire y el otro sumergido en agua, se puede comprobar que el segundo se enfría más rápidamente. Gracias a esta característica: **alta conductividad térmica, el agua iguala con rapidez la temperatura de todos los sectores del medio interno y contribuye a la termorregulación.** Por su notable conductividad térmica distribuye el calor e impide que, en nuestro organismo, las zonas metabólicamente muy activas alcancen gran temperatura mientras otras estén demasiado frías. Por la misma propiedad nos refresca introducirnos en el agua aun cuando su temperatura sea superior a la del aire.

▪ **Alto calor específico**

Calor específico: es la cantidad de calor necesaria para aumentar un grado la temperatura de un gramo de agua.

Esta propiedad le permite absorber grandes cantidades de calor con sólo un grado de aumento de la temperatura y entregar grandes cantidades de calor por cada grado que dismi-

nuye. Por lo tanto contribuye a estabilizar la temperatura del organismo, evitando que las grandes cantidades de calor que los seres vivos producimos con el metabolismo, lleve nuestra temperatura corporal alrededor de los 100° C, como sucedería si el solvente fuera cualquier otro. En la naturaleza, el agua de los mares y lagos amortiguan los cambios de temperatura favoreciendo la vida en su seno.

▪ **Alto calor latente de vaporización**

Calor latente de vaporización: Es la cantidad de calor que debe entregarse a un gramo de agua para que pase del estado líquido al de vapor.

El agua, en su estado líquido se *evapora* constantemente, es decir, las moléculas en su seno tienden a escapar al gas, en donde hay menores atracciones entre ellas (más desorden), aunque las moléculas vecinas intentan por lo contrario retener a las prófugas. La vaporización del agua consume una gran cantidad de calor debido a que el agua tiene un **alto calor latente de vaporización**. En nuestro organismo se evapora constantemente agua en la piel y en los pulmones (perspiración) y este es otro mecanismo que frena la elevación de la temperatura corporal por el metabolismo y permite mantenerla más baja que la del ambiente. Durante el ejercicio intenso, la transpiración y su evaporación nos permite perder grandes cantidades de calor. Sin embargo, este mecanismo de pérdida de calor está altamente influenciado por la humedad ambiente. Cuanto mayor es el porcentaje de humedad, más dificultosa se hace la pérdida de calor por evaporación. La reserva de agua en un humano adulto es de unos 45 Kg., de los que se pierden entre 300 y 400 gramos por la respiración y entre 600 y 800 gramos por la evaporación cutánea. Ello disipa un 20% del calor producido por el cuerpo.

4. La tensión superficial del agua es la más alta, después del mercurio.

Tensión superficial: es la tendencia a exponer la menor superficie libre posible.

Las moléculas de agua poseen una particular tendencia a agruparse en una especie de “red” (a diferencia de un líquido normal), porque hay una gran atracción entre ellas. La medida de esta cohesión es la **tensión superfi-**

cial y requiere de energía para romperse. Esta atracción determina que la superficie libre del agua tienda a ser la menor posible. La explicación es bastante sencilla: las moléculas del interior están rodeadas de otras moléculas de agua y experimentan el efecto de la fuerza de cohesión de un modo uniforme en toda su superficie, en cambio las moléculas en la superficie libre del líquido están sometidas a la atracción de las otras moléculas del líquido que no puede ser compensada por la débil fuerza atractiva de las moléculas en fase gaseosa (o aquella que esté en contacto con la superficie libre) (Figura 4.8).

El siguiente experimento pone esto en evidencia: tomemos un vaso y llenémoslo con agua. Ahora depositemos con cuidado una hojita de afeitar en la superficie: a pesar de su peso, flotará. La razón es la tendencia del agua a presentar la menor superficie en contacto con el aire. Hay insectos que pueden caminar por el agua aprovechando el efecto de cohesión. Si tratamos de repetir los anteriores experimentos con otro líquido, por ejemplo alcohol, encontraremos que no es tan fácil: la cohesión de sus moléculas es mucho menor.

Asimismo es una experiencia cotidiana que dos pedazos de vidrio, colocados uno sobre otro, son virtualmente imposible de separar -sin deslizarlos- si están mojadas sus caras en contacto, pero si se dejan secar podrán separarse sin dificultad: la cohesión de las moléculas del agua actúa como fuerza sujetadora.

La atracción hacia adentro de las moléculas de la superficie hace que ésta se comporte

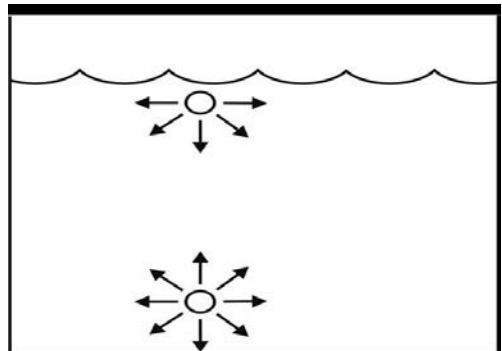


Figura 4.8: Esquema de las fuerzas actuantes sobre una molécula de agua de la superficie líquida y una molécula del interior.

de una manera comparable a una membrana elástica. Una forma de disminuir la tensión superficial del agua es por la adición de un detergente o jabón que por este efecto son llamadas “sustancias tensoactivas”. Las moléculas de estas sustancias son menos “tironeadas” hacia el interior del agua, por lo que se acomodan en la superficie, reemplazando allí a las moléculas de agua. Esto hace al agua “más mojante” y por consiguiente más eficiente para lavar. Las sales biliares realizan su función fisiológica produciendo un descenso de la tensión superficial que facilita la emulsión, y, por consiguiente, la digestión de las grasas en el intestino. Otro ejemplo en el campo de la Fisiología lo constituye el surfactante pulmonar, sustancia que forma parte de la capa líquida que recubre los alvéolos. El surfactante actúa disminuyendo la tensión en la superficie pulmón/aire y contribuye a la estabilidad tanto en la expansión como en la retracción pulmonar. De hecho, su falta puede dar origen a diversos trastornos respiratorios como la llamada enfermedad de la membrana hialina del recién nacido.

Esta breve descripción muestra las diferentes formas en las que el agua se liga con la vida, actuando como solvente, dispersante y lubricante. Además es un insumo y un producto de las reacciones bioquímicas. Por lo tanto, no es de sorprender que un cambio en las propiedades del agua afecte, en algunos casos fatalmente, a los seres vivos. La potabilidad del agua es fundamental: algunas especies químicas son nocivas, y la tolerancia varía según su efecto sobre la vida. Puesto que el agua es tan buen solvente, los contaminantes fácilmente se incorporan a ella y por tanto son llevados a los organismos y asimilados por ellos.

Serían necesarios muchos estudios más para conocer con mayor precisión el papel del agua en la vida. Por ejemplo, sobre la manera como el agua participa en la organización de las estructuras moleculares biológicas, estabilizando los biopolímeros. Se sabe que se requiere 30% de agua para mantener la estructura de estas cadenas moleculares, que se derrumban por la deshidratación. Empero, el panorama es todavía incompleto aún para los científicos.

Bibliografía

1. Blanco A. “Química Biológica” 7ª Edición. Ed. El Ateneo.
2. Guerreo Legarreta M.: “El agua” 1ª Edición. Fondo de Cultura Económica, S.A., México.
3. Jimenez Vargas-Macarulla. “Físico-química Fisiológica” 3ª Edición. Ed. Interamericana S.A.

Soluciones y concentraciones

05

Luquita A.

Introducción

El agua constituye aproximadamente dos tercios de nuestro organismo. Los compartimentos que forman nuestro cuerpo son principalmente soluciones diluidas en las cuales se producen las reacciones químicas que constituyen los procesos vitales. Para mantener la constancia del medio interno que asegura la vida, es necesario un intercambio de agua y solutos entre ellos. Para introducirnos en la composición del medio interno y estudiar su homeostasis, debemos conocer el significado del término “dispersiones” y las formas en que se expresan las concentraciones de los solutos que componen el medio interno. Las soluciones constituyen un caso particular de dispersiones.

Dispersiones

Nuestro medio interno está formado por diferentes sustancias mezcladas o reunidas en so-

luciones. Las soluciones son una de las formas en que se clasifican las dispersiones.

Se llama **dispersión** a la mezcla de dos o más sustancias. Este concepto incluye tanto las mezclas en las que los componentes se pueden ver a simple vista como partes distintas ó fases (ej.: aceite en agua o polvo suspendido en el aire), como aquellas en las que los componentes se mezclan a nivel molecular y constituyen una sola fase (ej.: azúcar en agua, aire ó mezcla de gases).

En toda dispersión se puede distinguir una fase continua (en general la más abundante) denominada fase dispersante y otra (u otras) discontinua, más escasa, llamada fase dispersa.

Existen nueve tipos diferentes de dispersiones que son consecuencia de las combinaciones posibles entre los tres estados de la materia: sólido, líquido y gaseoso. Ej.: sólido en sólido (piedras), sólido en gas (humo), gas en sólido (esponja), líquido en líquido (aceite en agua), etc.

Clasificación

El tamaño de las partículas dispersas condiciona muchas de las propiedades de las dispersiones, por lo que se lo utiliza como criterio para clasificarlas.

A partir de este criterio se definen tres tipos de dispersiones:

Groseras: cuando el tamaño de las partículas dispersas es tan grande que pueden verse a simple vista, son heterogéneas, Ej.: arena en agua, sangre, humo, aceite en agua.

Coloidales: cuando las partículas dispersas no pueden verse a simple vista pero sí a través del microscopio, también son heterogéneas. Ej.: el plasma y el suero sanguíneos, el líquido intersticial, cualquier solución de proteínas en agua, las cremas cosméticas.

Verdaderas o soluciones: cuando la dispersión es homogénea aún con los microscopios más sofisticados. Ej.: orina normal, lágrimas, sudor, azúcar en agua, sal en agua.

Las propiedades que caracterizan a la dispersión, tales como la visibilidad con diferentes instrumentos ópticos, la capacidad de difusión a través de diversas membranas, etc., se sintetizan en la Tabla 5.1.

Soluciones verdaderas

Son sistemas homogéneos, constituyen una sola fase. Están formados por dos o más sus-

tancias: la más abundante se denomina **solvente** y las dispersas en ella son los **solutos**. Cuando una solución contiene una pequeña cantidad de soluto disuelto en un gran volumen de solvente se la denomina diluida. Cuando la cantidad de soluto es relativamente grande se la llama concentrada. Se dice que una solución está saturada cuando el incorporar más soluto, éste no se disuelve. Las soluciones saturadas, en consecuencia, coexisten o pueden coexistir en equilibrio con soluto al estado sólido.

Desde la Biología nos interesa este tipo de soluciones porque los compartimentos intra y extracelulares son soluciones diluidas cuyo solvente es el agua.

Factores que influyen en la solubilidad del soluto

En el proceso de disolución de un soluto intervienen factores que influyen en la solubilización de dicho soluto.

1. Presión: tiene poca influencia en la solubilidad de los solutos incompresibles (sólidos y líquidos), sólo es importante en la solubilización de gases, por ejemplo, la concentración de O₂ en sangre depende de la presión parcial de O₂ que se equilibra con el O₂ disuelto en ella.
2. Temperatura: no siempre aumenta la solubilidad, su efecto depende de que el proceso de solubilización absorba o desprenda calor. Si la solubilización de un soluto absorbe calor, su

Tabla 5.1: Clasificación de los diferentes tipos de dispersiones basada en el tamaño, estabilidad, difusibilidad y visibilidad de las partículas constitutivas a través de las membranas.

	Groseras	Coloidales	Verdaderas
Tamaño de las partículas (Å)	Mayor a 1000	De 10 a 1000	Menor de 10
Estabilidad			
• gravedad	-	+	+
• centrifugación	-	+	+
• ultracentrifugación	-	-	+
Difusibilidad a través de las membranas			
• permeable	-	+	+
• dialíticas	-	-	+
• semipermeables	-	-	-
Visibilidad			
• simple vista	+/-	-	-
• microscopio de luz	+	-	-
• ultra microscopio	+	+	-
• microscopio electrónico	+	+	-

solubilidad aumenta con la temperatura. Ej.: azúcar en agua. Si por el contrario desprende calor, la solubilidad disminuye con la temperatura. Ej.: gases en agua.

3. Naturaleza del soluto y del solvente: Cuando dos átomos se combinan químicamente para dar origen a una molécula, los electrones pueden ser compartidos igual o desigualmente por ambos átomos. Si la copartición es desigual, la molécula generada contendrá centros positivos y negativos separados, es decir, los electrones compartidos serán atraídos por uno de los átomos constituyentes de la molécula respecto al otro. A una molécula así conformada se la denomina polar. Caso contrario la molécula es apolar. Las sustancias polares tienen afinidad entre sí y se dispersan unas en otras, lo mismo ocurre con las no polares. La mezcla de una sustancia polar con una apolar constituye un sistema heterogéneo (es decir, no son miscibles) como ser aceite y agua ó vinagre y aceite.

El agua está constituida por moléculas polares. El oxígeno atrae fuertemente a los electrones y el hidrógeno tiene poca afinidad. De este modo, el par de electrones ocupa una posición más cercana al núcleo de oxígeno, dándole al átomo de oxígeno una pequeña carga negativa y al hidrógeno una pequeña carga positiva. Como la molécula de agua es asimétrica resulta una molécula francamente polar y puede representarse como un dipolo molecular capaz de orientarse en un campo eléctrico. Por atracción electrostática, el agua es un buen solvente para iones y moléculas polares pero un mal solvente para moléculas no polares.

Concentración de una solución

La concentración de una solución expresa la cantidad de soluto por unidad de volumen:

$$C = Q/V$$

siendo

C: concentración

Q: cantidad de soluto

V: volumen de solución

La cantidad de soluto, y por ende la concentración de una solución, se puede expresar en distintas unidades:

Si la cantidad de soluto se expresa en:	La concentración se denomina:
gramos	Empírica
moles	Molaridad
equivalentes	Normalidad
osmoles	Osmolalidad

Formas de expresar la concentración de una solución

Empírica

Es la forma más simple y más cotidiana de expresar la concentración: es el número de gramos (u otra unidad de masa) de soluto presentes en 100 ó 1000 cm³ (cc) de solución: g %, g ‰, mg %, mg ‰. En medicina se utiliza para expresar la concentración de los no electrolitos en plasma: glucosa, urea, triglicéridos, colesterol, hemoglobina, etc. Por ejemplo, el rango normal de la concentración de glucosa en sangre es: 70 –110 mg% ó 0,7–1,10 g ‰.

Molaridad

La misma cantidad en gramos de diferentes sustancias contiene un número diferente de moléculas según sea el peso molecular (PM): 6 g de glucosa (PM 180) contiene muchísimas más moléculas que 6 g de proteínas (PM 100.000 o más). Por lo tanto, si se quiere expresar la concentración de modo que nos de idea de la cantidad de moléculas de soluto presentes recurrimos a la molaridad.

La molaridad (**M**) de una solución expresa la cantidad de soluto en moles que contiene un litro de solución.

Esta forma de expresar la concentración no se utiliza en la vida cotidiana, pero es importante en medicina porque refleja la composición molecular de las soluciones.

Mol es la cantidad de materia que contiene el número de Avogadro de entes de la misma especie (átomos o moléculas según el caso)

El número de Avogadro equivale 6,023. 10²³ entes y es una constante universal.

Cualquier sustancia tiene un peso molecular específico. La cantidad de esa sustancia que corresponde a su peso molecular expresado en gramos, se define como *molécula gramo o mol*, y contiene el número de Avogadro de moléculas de esa sustancia.

El número de Avogadro expresa una cantidad fija de moléculas similar a cuando expresamos la cantidad de manzanas en docenas. Es decir sabemos que una docena de manzanas expresa una cantidad fija que es 12, pero el peso dependerá del tamaño de las manzanas. De la misma manera un mol de cualquier soluto contiene el número de Avogadro de moléculas pero tendrá una masa dada por el PM del soluto en cuestión. Tomemos el ejemplo de la glucosa (PM 180) y una proteína (PM 100.000), por lo dicho anteriormente el número de Avogadro de moléculas de glucosa ($6,023 \cdot 10^{23}$) tendrá una masa de 180 g, pero el mismo número de moléculas proteicas pesará 100 Kg.

Así dos soluciones de distintos solutos que poseen igual molaridad, tendrán el mismo número de moles por litro de solución, por ejemplo: una solución 0,2 M de glucosa y una solución de ClNa (PM 58,5) 0,2 M tienen el mismo número de moles por litro de solución pero distinta cantidad de masa, 36 g en 1 litro para el caso de la glucosa y 11,7 g por litro para el ClNa respectivamente.

Normalidad o equivalencia

Normalidad es la cantidad de equivalentes químicos de un electrolito contenidos en un litro de solución.

Esta forma de expresar la concentración se utiliza para iones y las sustancias electrolíticas que los liberan.

Los líquidos corporales se encuentran constituidos ampliamente por electrolitos cuya composición figura en la Tabla 5.2.

Como se puede ver, la concentración se encuentra expresada en miliequivalentes/litro, que es un submúltiplo de equivalentes/litro.

Para entender el concepto de equivalente químico debemos recordar que existen sustancias cuyas moléculas, si bien son eléctricamente neutras, cuando se encuentran en solución se disocian en partículas con carga eléctrica. Ej. NaCl se disocia en Na^+ y Cl^- , el KCO_3H se disocia en K^+ y CO_3H^- . A esas sustancias se las denomina electrolitos, porque soluciones de estos solutos conducen la corriente eléctrica.

A las partículas con carga que estas sustancias generan -llamadas iones- se las clasifican en cationes, si tienen carga positiva, y aniones, si tienen carga negativa. El plasma sanguíneo contiene Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Cl^- , CO_3H^- , etc., provenientes de sales que al disociarse generaron esos iones. Pero una vez liberados, ya no se sabe que sales los generaron, por esto la composición está dada en iones. Sin embargo, dado que

Tabla 5.2: Composición electrolítica del plasma, líquido intersticial y líquido intracelular. Se detalla la composición catiónica y aniónica.

	Plasma	Líquido intersticial	Líquido intracelular
Cationes (mEq/l)			
Na ⁺	142	145	10
K ⁺	4	4,1	159
Ca ⁺⁺	2,5	2,4	<1
Mg ⁺⁺	1	1	40
Total	149,5	152,5	209
Aniones (mEq/l)			
Cl ⁻	104	117	3
CO ₃ H ⁻	24	27,1	7
Proteinatos	14	<0,1	45
Otros	7,5	8,4	154
Total	149,5	152,5	209

proviene de la disociación de sales neutras, se cumple que el número de equivalentes de cationes es exactamente igual al número de equivalentes de aniones.

Ley de electroneutralidad

Cualquier molécula, antes de su disociación, es eléctricamente neutra. Por lo tanto cuando se disocia, los cationes que aparecen suman una carga positiva que es igual a la carga negativa que suman los aniones.

En solución, la *carga positiva total de los cationes es igual en valor absoluto a la carga negativa total de los aniones*. Esta ley de electroneutralidad es una propiedad fundamental de toda solución electrolítica.

Para ajustar la cantidad de cada sustancia que interviene en una reacción, se creó el equivalente químico gramo. Por eso, el equivalente químico se define para cada tipo de reacción y una sustancia puede tener distintos valores de equivalente químico según la reacción en que toma parte, por ejemplo en la neutralización, en oxido-reducción, en formación de complejos, etc.

En el caso de las disociaciones electrolíticas, el equivalente químico de los iones corresponde al número de Avogadro de cargas elementales que posee. Así: un Eq de Na^+ es igual al peso atómico de la partícula en gramos: 23 g, y el Eq de Ca^{++} es igual a la mitad del peso atómico del Ca^{++} : $40/2 = 20$ g.

Cuando los ácidos toman parte en reacciones de neutralización, *un mol de ácido contiene tantos equivalentes como hidrogeniones puede liberar en la disociación*. Así, un mol de HCl tiene un equivalente, y un mol de H_2SO_4 tiene dos. Análogamente *un mol de base tiene tantos equivalentes como hidrogeniones puede absorber* (un mol de NH_3 contiene un equivalente: $\text{NH}_3 + \text{H}^+ \rightarrow \text{NH}_4^+$) o bien como hidroxilos puede disociar (un mol de $(\text{OH})\text{Na}$ tiene un equivalente, un mol de $(\text{OH})_2\text{Ca}$ tiene dos y un mol de $(\text{OH})_3\text{Al}$ tiene tres).

En Fisiología, en general, aplicamos el equivalente químico a los electrolitos y consideramos que un mol de sal tiene tantos equivalentes como carga eléctrica tengan los aniones y los cationes en que se disocia. Así: para el NaCl , que se disocia en $\text{Na}^+ + \text{Cl}^-$, el mol con-

tiene un equivalente.

En cambio, en el Na_2SO_4 , que se disocia en $2\text{Na}^+ + \text{SO}_4^{=}$ (dos cargas aniónicas y dos cationicas) e el mol contiene a dos equivalentes.

A los efectos de la electroneutralidad consideramos que el equivalente de una sustancia es la masa de un mol partida por el número de cargas que intercambian los iones componentes.

Expresado de otra manera, el peso de un equivalente químico de cualquier sustancia es el cociente entre el peso de una molécula gramo y el número de valencias ó número de oxidación puesto en juego. Cuando conocemos la cantidad de equivalentes químicos de un electrolito dado contenido en un litro de solución estamos estableciendo la normalidad (N) de ese soluto en la solución.

Osmolaridad

Esta forma de expresar la concentración nos permite predecir el intercambio de líquido entre compartimentos cuando la membrana sólo deja pasar al solvente. Este fenómeno denominado ósmosis se debe a que el agua se desplaza desde el compartimiento donde los solutos están menos concentrados (el que tiene mayor proporción de agua) al de mayor concentración de solutos (menor concentración de agua).

Osmolaridad es el número de osmoles de soluto dispersos en un litro de solución.

Esta forma de concentración no depende del tamaño ni la naturaleza del soluto, sólo del número total de osmoles ya que define – de manera inversa – la concentración de agua en la solución. Se abrevia **Osm**. Cuando la cantidad de soluto es pequeña se utiliza el miliosmol y la concentración se expresa como miliosmolar (**mOsm**). Un osmol es igual a mil miliosmoles.

Cuando se solubiliza cualquier sustancia no electrolítica (Ej.: glucosa, sacarosa o urea) sus moléculas se separan pero no se disocian y un mol produce $6,023 \cdot 10^{23}$ partículas es decir, un osmol. En cambio, si se considera un electrolito – como ClNa – cada molécula al disolverse da lugar a más partículas ($\text{ClNa} \rightarrow \text{Cl}^- + \text{Na}^+$) que se separan. Esto significa que en 58,5 gramos

de ClNa (1mol) existen 2 veces el número de Avogadro de partículas ($12,046 \cdot 10^{23}$), o sea dos osmoles, dado que cada osmol es el número de Avogadro de partículas.

Del ejemplo anterior se puede deducir que el peso de un osmol de cualquier sustancia se calcula dividiendo el peso de la molécula gramo por el número de partículas que aporta cada molécula.

Relación PM, mol, Eq, osmol:

- ClNa : $58,5 \text{ g} = 1 \text{ mol} = 1 \text{ Eq} = 2 \text{ osmoles}$
- Cl_2Ca : $111 \text{ g} = 1 \text{ mol} = 2 \text{ Eq} = 3 \text{ osmoles}$
- CO_3HK $1 \text{ mol} = 1 \text{ Eq} = 2 \text{ osmoles}$

Aplicación

La Figura 5.1 muestra la contribución a la osmolaridad de los distintos solutos que constituyen los líquidos corporales. Como puede verse hay una casi equivalencia de la osmolaridad entre todos los compartimentos: alrededor de 300 mOsmolar. La pequeña diferencia determina el intercambio entre compartimentos como veremos más adelante.

Diferencia entre concentración y cantidad de soluto

Resulta importante distinguir la diferencia en estos dos conceptos:

Concentración es una propiedad intensiva, es decir que tiene un valor uniforme en todo sistema y no se modifica aunque se divida en partes.

Cantidad de soluto es una propiedad extensiva, o sea su valor es la suma de los valores que esta magnitud tiene en cada parte del sistema.

Ej.: si preparamos un litro de una solución 0,1 M de glucosa la concentración es 0,1 M, en cualquier parte del sistema. Si dividimos el volumen en dos recipientes - uno de 300 ml y otro de 800 ml - la concentración en cada uno seguirá siendo la misma: 0,1M, pero la cantidad de glucosa en cada una de ellos será diferente, como lo es la cantidad de agua. La concentración indica la relación cantidad de soluto / cantidad de solvente.

- 1000 ml ----- 0,1mol
- 300 ml ----- 0,03 mol
- 800 ml ----- 0,08 mol.

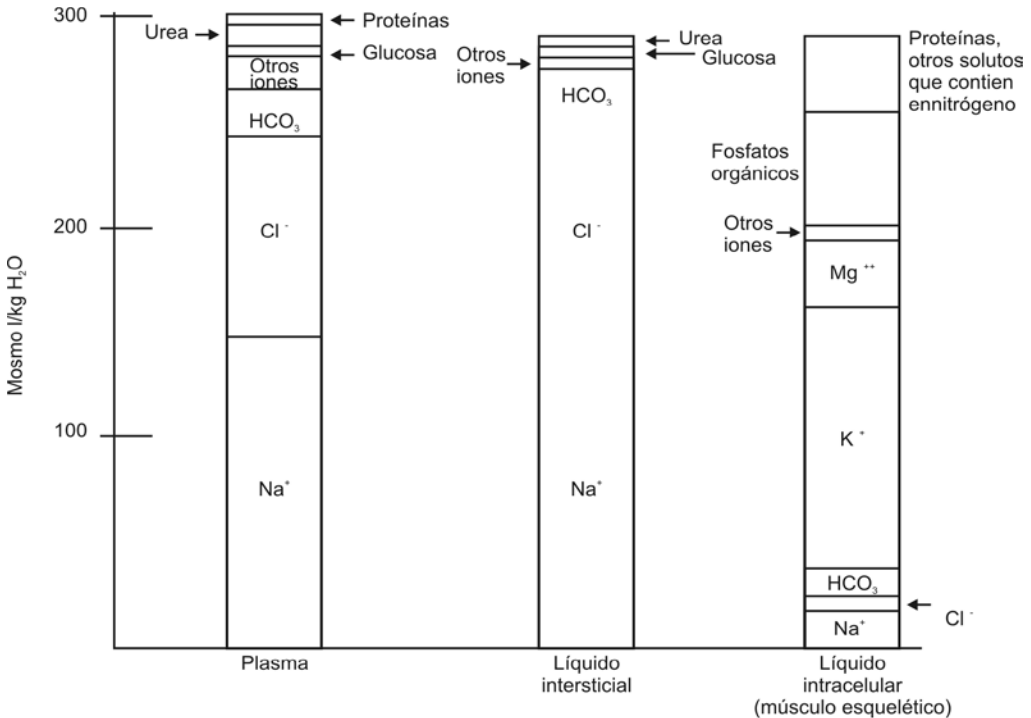


Figura 5.1: Composición osmótica de los principales líquidos corporales.

Preparación de una solución

Para preparar una solución de determinada concentración se necesita una balanza y un matraz (recipiente de vidrio que posee un marca o enrase que representa la capacidad que éste posee, puede ser de 1 litro, 500 ml, etc.).

El procedimiento consiste en calcular la cantidad de soluto necesario, pesarlo exactamente, disolverlo en el matraz en un pequeño volumen de disolvente, y luego añadir solvente hasta enrase. Por último se mezcla bien la solución invirtiendo varias veces el matraz bien tapado.

Dilución

Cuando se agrega solvente a una solución se dice que se diluye la solución. Esto es, aumenta el volumen de la misma, la cantidad de soluto permanece constante y por lo tanto se produce una disminución en la concentración de la solución.

Ej.: Calcular la molaridad de 500 ml de una solución de ClNa 0,3M a la cual se le agrega 500 ml de agua.

En primer lugar se calcula la cantidad de soluto presente en la solución original de ClNa :

1000 ml ----- 0,3 moles

500 ml ----- $x = 0,15$ moles

Al agregar 500 ml de agua a los 500 ml de la solución 0,3 M la misma cantidad de soluto (0,15 moles) está en un volumen diferente (1000 ml)

En segundo lugar se calcula la nueva molaridad, para lo cual debemos tener en cuenta en que volumen final es 1 litro en el cual están los 0,15 moles de soluto:

0,15 moles ----- 1000 ml (500 ml de ClNa 0,3 M + 500 ml de agua)

Por lo tanto la concentración molar de la solución final es 0,15 M (hemos diluido al doble, por lo tanto, la concentración disminuyó a la mitad).

Se recomienda para el manejo de las relaciones entre cantidad de soluto, volumen de solución y concentración tener presente la relación entre las distintas formas de expresar la concentración.

Bibliografía

1. Frumento A.: "Biofísica". Ed. Interamericana.
2. Grigera R.J.: "Elementos de Biofísica". Ed. Hemisferio Sur S.A., 1980.
3. Jimenez-Vargas: "Fisicoquímica – Fisiológica".

Introducción

El descubrimiento de la ósmosis es anterior al de la difusión. La primera luz es dada en 1748 por J. A. Nollet (1700-1770) cuando era profesor de física experimental en la Universidad de Navarra. Nollet obtuvo una membrana de vejiga animal, colocando alcohol de un lado y agua del otro, y observó que el agua fluía a través de la vejiga para mezclarse con el alcohol, pero no en forma inversa. Lo que Nollet descubrió fue la existencia de membranas semipermeables, ya que permitían el paso de uno de los componentes de una solución y evitaba la difusión de otros.

Membrana es la barrera que separa dos compartimentos. Según las sustancias que puede atravesarla, pueden ser:

- a. **Impermeable:** no deja pasar moléculas de soluto ni de solvente (agua). Ejemplo: tegumentos.
- b. **Semipermeable:** deja pasar libremente a

las moléculas de agua pero no a las de soluto. Ejemplo: membrana de pergamino.

- c. **Selectiva:** sólo la atraviesan el agua y ciertos solutos. Presentan una permeabilidad selectiva característica. Ejemplo: membrana nuclear, membrana celular.
- d. **Dialítica:** es un caso especial de membrana selectiva, deja pasar al agua y solutos verdaderos pero no permite el paso de solutos coloidales (proteínas). Ejemplo: endotelio capilar.

El descubrimiento de la ósmosis en membranas semipermeables fue realizado por Henri Dutrochet (1776-1847), considerado como uno de los grandes fisiólogos del siglo XIX. Dutrochet profesó la creencia de que las leyes fundamentales de la física y de la química explicaban todos los procesos básicos de la vida. Descubrió el fenómeno de la ósmosis cuando observó que la difusión del solvente a través de una membrana semipermeable ocurría siempre de la solución de menor concentración de un

soluto, que no puede pasar, hacia la solución de mayor concentración.

Aspectos fundamentales de la ósmosis

Los conocimientos científicos relacionados con el fenómeno de la ósmosis están comprendidos en la rama de la fisicoquímica, y en particular en el tema de las soluciones. La teoría que describe estos hechos es por excelencia la termodinámica de equilibrio y la lineal de procesos irreversibles.

En efecto, la termodinámica de equilibrio describe la presión osmótica y la define como la presión requerida para mantener un sistema en estado de equilibrio.

Es importante resaltar que los sistemas biológicos se encuentran muy alejados del equilibrio y requieren de un continuo aporte de energía del entorno para que los procesos vitales se realicen eficientemente. Por esto, la descripción formal de la ósmosis se referirá más bien a un modelo muy simplificado en el laboratorio y no a una situación general de la naturaleza.

Si no se lo conoce, la ósmosis parece contradecir el sentido común porque el flujo ocurre precisamente en dirección contraria a la que se espera. Por ejemplo: en un sistema de vasos comunicantes separados entre sí por una barrera

porosa, se puede predecir la dirección del flujo del líquido entre los vasos. Así comprobamos que, en efecto, el flujo se dirige del recipiente donde la altura del líquido es mayor, al recipiente donde la altura es menor hasta nivelar las diferencias de nivel del líquido. (Figura 6.1)

Sin embargo, en el sistema mencionado haremos un cambio: en lugar de poner agua pura en el recipiente 2, colocaremos una solución de agua con azúcar, y en vez de ponerlo en contacto con el recipiente 1 empleando un medio poroso, utilizaremos una membrana semipermeable que permita el libre tránsito del agua, pero que impida la difusión del azúcar. Con estas modificaciones la dirección del flujo en las condiciones anteriores, ahora se invierte. (Figura 6.2)

El fenómeno observado alcanza el equilibrio cuando entre los recipientes se observa una diferencia de niveles que no cambia con el tiempo. Inesperadamente mantiene el equilibrio una diferencia de niveles, en lugar de anularla como en el caso observado antes. La explicación debe tener en cuenta que una solución líquida frente a una membrana semipermeable **no** se comporta como un fluido puro: toda solución posee una “energía química” (energía libre) la cual es menor en la mezcla que en las correspondientes sustancias puras. Por lo tanto, **la energía química es mayor en el agua pura que en la solución de agua con**

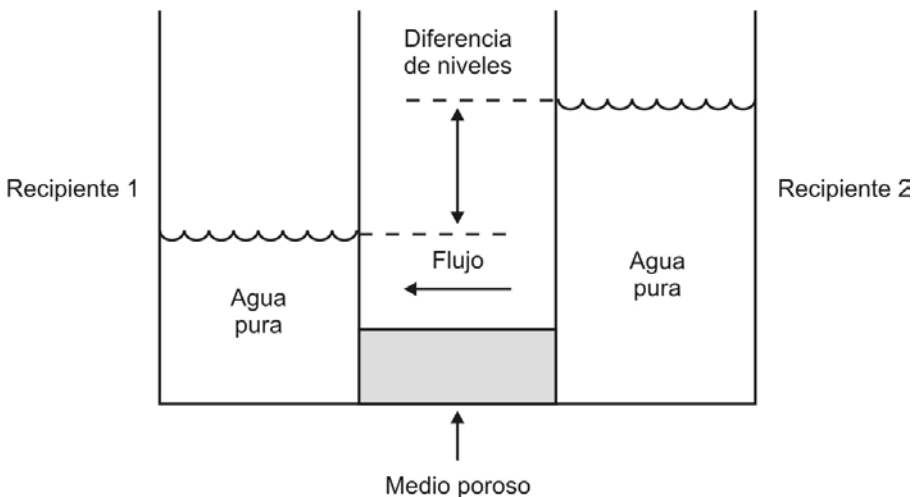


Figura 6.1: Representación esquemática del flujo en un sistema de vasos comunicantes separados por una barrera porosa.

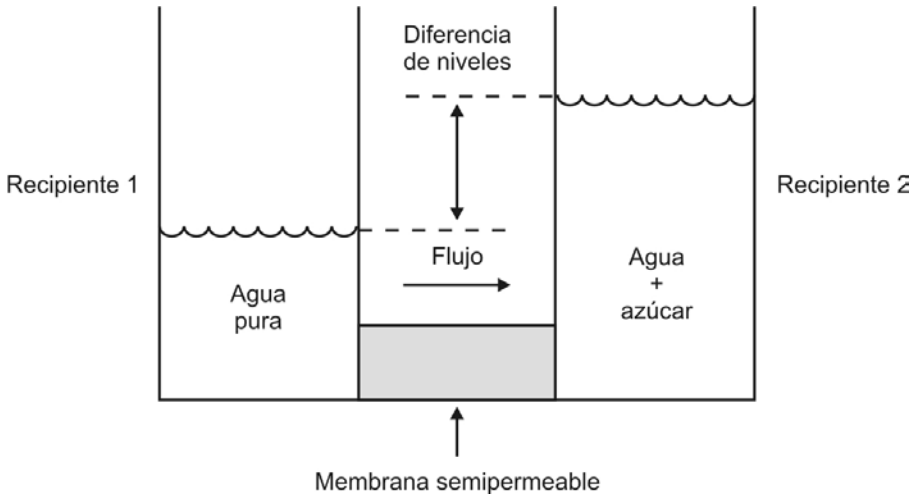


Figura 6.2: Un flujo de agua se observa entre dos recipientes: uno con agua pura y el otro con una solución de agua y azúcar. El flujo del agua pura hacia la solución de azúcar es el **flujo osmótico**.

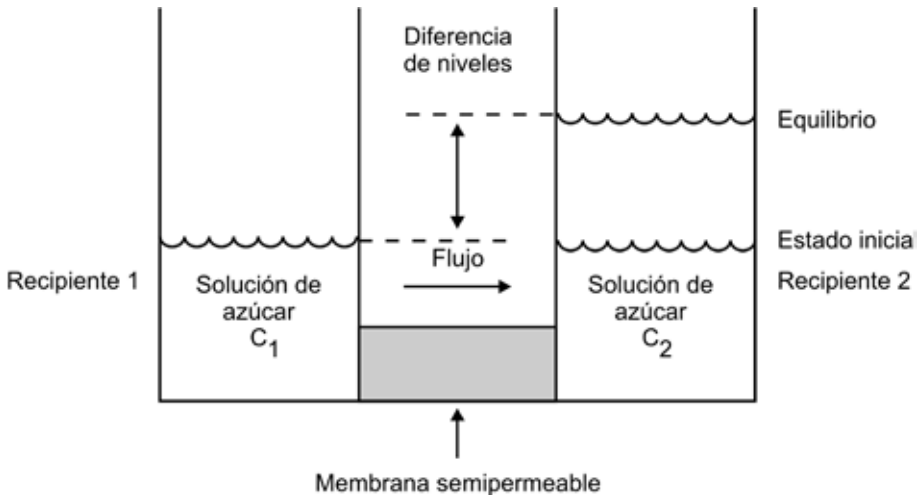


Figura 6.3: Cuando se alcanza el equilibrio queda un desnivel entre ambos recipientes. El flujo de agua se produjo del recipiente 1 al 2.

azúcar; y el flujo de masa ocurre del punto donde existe un potencial (energía química) mayor a donde hay uno menor.

Ahora observemos lo que ocurre cuando ponemos en contacto dos soluciones de azúcar de distinta concentración, siendo $C_1 < C_2$. (Figura 6.3)

La explicación a este fenómeno es que la **ósmosis** (movimiento de moléculas de agua a través de una membrana semipermeable) es un fenómeno de *difusión originado por la diferencia de potencial químico a ambos la-*

dos de la membrana. La presencia del soluto disminuye la energía del agua por lo que la misma se moverá desde el compartimiento 1 de alta energía (mayor concentración de agua / menor concentración de soluto) hacia el compartimiento 2 de baja energía (menor concentración de agua / alta concentración de soluto).

Ósmosis es el movimiento neto de moléculas de agua a través de una membrana semipermeable (ya que las moléculas del solvente se mueven en todas direcciones) originado por la

diferencia de potencial químico a ambos lados de la membrana, debido a que la presencia del soluto disminuye la energía química del agua.

Presión osmótica

Como se dijo anteriormente, la presencia de soluto modifica el comportamiento del agua en solución respecto del comportamiento del agua pura. Este comportamiento está descrito en un conjunto de propiedades llamadas coligativas. Estas propiedades dependen del **número de partículas** (moléculas iones, etc.)

de soluto disueltas en la solución y de la **naturaleza del solvente** pero no de la naturaleza del soluto. Las propiedades coligativas son el descenso de la presión de vapor, el ascenso ebulloscópico, el descenso crioscópico y la **presión osmótica**.

La presión osmótica de una solución acuosa se define como: “la *presión hidrostática requerida para impedir el flujo neto de agua a través de una membrana semipermeable que separa agua pura de la solución.*”

Analizaremos un sistema constituido por dos compartimentos separados por una

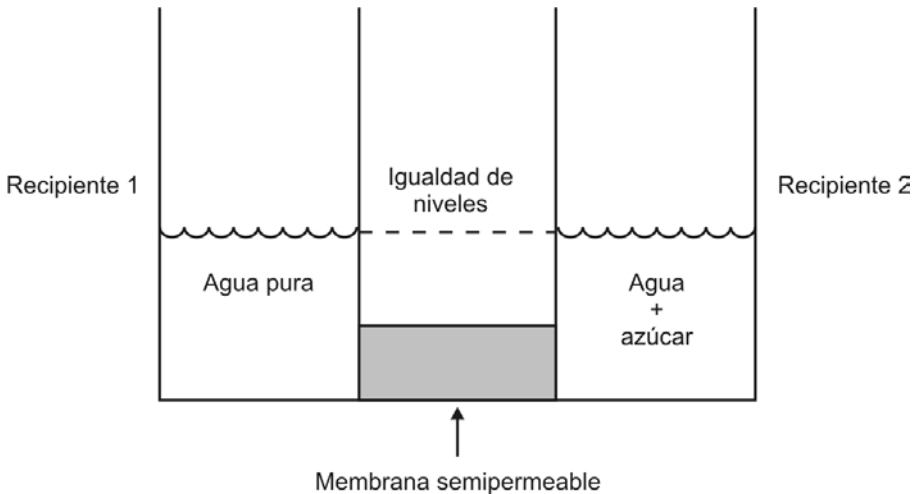


Figura 6.4a: Situación inicial del sistema. Igualdad de niveles entre ambos recipientes.

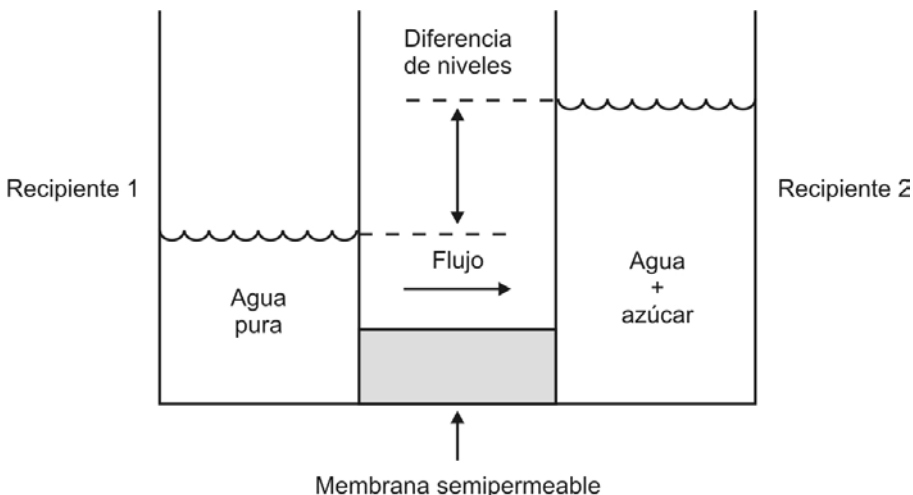


Figura 6.4b: El equilibrio del sistema implica la desigualdad de niveles provocada por el flujo osmótico de agua de 1 a 2.

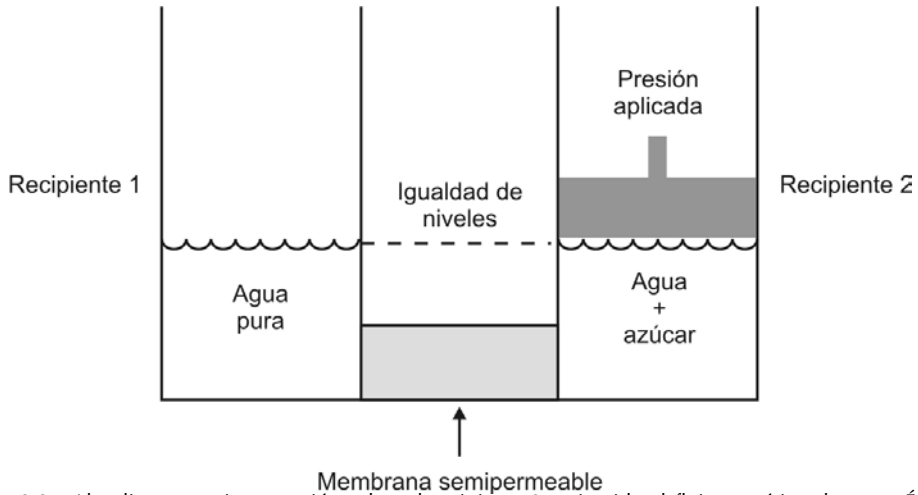


Figura 6.4c: Al aplicar una cierta presión sobre el recipiente 2 se impide el flujo osmótico de agua. Ésta se denomina **presión osmótica**.

membrana semipermeable. El compartimiento 1 contiene agua pura y el compartimiento 2, una solución de agua y azúcar e inicialmente ambos tienen el mismo nivel. (Figura 6.4a)

Si dejamos que el sistema evolucione espontáneamente, al llegar al equilibrio, observaremos una diferencia de nivel, provocada por el flujo osmótico del agua desde el compartimiento 1 al 2. (Figura 6.4b)

Sin embargo se puede ejercer sobre el compartimiento donde se halla el soluto en solución (el 2) una presión suficiente que frene la migración del solvente, es decir, ejercer una presión que compense justamente la diferencia de energía del agua. A esa presión aplicada se la denomina **presión osmótica** (π). (Figura 6.4c)

Entonces, la **presión osmótica** es una medida de la tendencia a diluirse que tiene una solución cuando está separada del solvente puro por una membrana semipermeable. La presión osmótica no es el resultado del choque de las moléculas de la sustancia disuelta contra un tabique poroso, sino que su interpretación debe apreciarse como *la presión necesaria para compensar un déficit energético que se produce por la disolución espontánea del soluto en el solvente*.

Se calcula como:

$$\pi = R \times T \times C \quad (1)$$

donde

π : **presión osmótica** en mmHg o atmósfera

R: constante general de los gases = 0,082 lt.atm / mol.°K

T: temperatura absoluta (°K) = 273 + °C

C: concentración de partículas de soluto: Osmolaridad

De la ecuación (1) se deduce que si cambia la concentración o si cambia la temperatura de uno de los compartimentos, la presión osmótica cambiará en forma proporcional a la modificación sufrida. Debe aclararse que estas conclusiones sólo se cumplen estrictamente para soluciones diluidas.

La medida cuantitativa de la presión osmótica fue elaborada en 1877, por el botánico Wilhelm Pfeffer (1845-1920). En su experimento, Pfeffer utilizó agua como solvente y sacarosa como soluto. Los resultados se encuentran en la gráfica de la Figura 6.5. Tal como puede observarse directamente en ella, la presión osmótica de una solución es directamente proporcional a su concentración. Ahora bien, Pfeffer desarrolló este experimento a temperatura constante y concluyó que si modificaba la temperatura, utilizando la misma solución (sin cambiar la concentración), la variación de la presión osmótica también era directamente proporcional a la temperatura.

En la gráfica se observa que la presión osmótica de una solución de sacarosa en agua a 20°C, es función lineal de la concentración de soluto.

Consideremos nuevamente el ejemplo de la figura 3: dos soluciones de distinta concentración ($C_1 < C_2$) separadas por una membrana semipermeable. Las dos soluciones **ejercen distinto efecto osmótico**, es decir, tienen **distintas presiones osmóticas**.

La de mayor concentración de soluto / menor concentración de agua (C_2) atraerá con mayor fuerza al agua del otro compartimento (posee mayor presión osmótica), es por eso que **el sentido del flujo neto de agua es de menor a mayor presión osmótica y el equilibrio se alcanza cuando las presiones osmóticas se igualan**.

La diferencia de presiones osmóticas entre las dos soluciones ($\Delta\pi_{2-1} = \pi_2 - \pi_1$) es la presión que se debería aplicar a la solución del recipiente 2 para evitar el flujo de agua por la diferencia de presión osmótica entre ellas.

Presión osmótica de soluciones electrolíticas (factor “i” de Van’t Hoff):

La π depende del número de partículas en solución. Este número debe ser considerado en base a las características del soluto. Por ejemplo a igual concentración M una solución de glucosa tiene menor π que una de ClNa. Esto es debido a que la cantidad de partículas presentes en solución no es la misma, sí es igual la cantidad de moles por litro de solución.

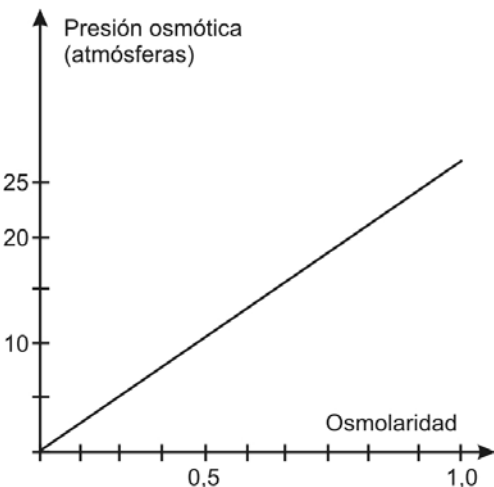


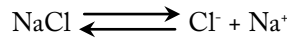
Figura 6.5: Resultados del experimento de Pfeffer.

Es por eso que Van’t Hoff definió al **factor “i”** para cada soluto como el número de partículas o iones que se producen por la disociación de cada molécula de soluto.

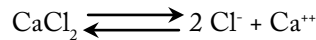
- En el caso de solutos que no se disocian, es decir, los **no electrolitos**, el factor “i” vale 1 (ejemplo: glucosa, urea) porque la molécula constituye, en sí misma, una partícula.
- En el caso de los **electrolitos**, el factor “i” asumirá distintos valores según el soluto.

Por ejemplo:

- para el NaCl, “i” vale 2, porque en solución el NaCl se disocia en sus dos iones componentes:



- para el CaCl₂, “i” vale 3 porque:



Entonces, la ecuación (1) se transforma en:

$$\pi_i = \text{Presión osmótica teórica} = R \times T \times M \times i \quad (2)$$

donde:

- $M \times i =$ **osmolaridad teórica o ideal**, ya que se considera que el soluto está totalmente disociado (las ecuaciones de disociación anteriores se consideran totalmente desplazadas hacia la derecha). Por la misma razón,
- la presión osmótica calculada de esta manera se denomina **presión osmótica ideal o teórica**.

Presión osmótica real. **Coficiente osmótico**

Cuando se mide la presión osmótica de soluciones electrolíticas como las citadas anteriormente, se observa que el valor medido no coincide con el calculado mediante la ecuación (2). Esta discrepancia se debe a la interacción de las partículas entre sí, que impiden la disociación de todas las moléculas en sus iones componentes. Es decir, la presión osmótica medida experimentalmente sólo coincidiría con la calculada teóricamente en el caso de soluciones infinitamente diluidas, en las cuales no habría interacción de los iones entre sí para formar la molécula correspondiente (reac-

ción hacia la izquierda de las ecuaciones químicas enunciadas anteriormente).

De la relación entre la presión osmótica real (obtenida por medición) y la presión osmótica teórica, calculada por la ecuación (2), surge un coeficiente, llamado coeficiente osmótico (ϕ).

$$\frac{\pi_{real}}{\pi_{teórica}} = \phi = \frac{\pi_{real}}{R \times T \times M \times i}$$

(coeficiente osmótico: ϕ)

Por lo tanto, la presión osmótica real es:

$$\pi = R \times T \times M \times i \times \phi \quad (3)$$

En consecuencia, la concentración real de partículas se obtiene como:

C. o. e. = Osmolaridad real o efectiva = $M \times "i" \times \phi$

El coeficiente osmótico (ϕ) depende de la concentración del soluto y de sus propiedades químicas. Su valor está comprendido entre 0 y 1.

- Cuanto más concentrada es la solución, su valor se acerca a 0 debido a que las partículas interaccionan fuertemente entre sí impidiendo la completa disociación.
- Cuanto más diluida es la solución, más cerca está su valor a 1, hay menor interacción entre las partículas favoreciendo la disociación.

Ejemplo:

¿Existirá flujo de solvente entre dos soluciones, que se encuentran a 30°C, separadas por una membrana semipermeable, si:

la solución 1 es de NaCl 0,15 M ($\phi = 0,95$; $i = 2$) y

la solución 2 es de CaCl₂ 0,1 M ($\phi = 0,90$; $i = 3$)

Esquemáticamente:

Si calculamos la π_t para ambas soluciones obtendremos (Figura 6.6a):

Para la solución de NaCl

$$\pi_t = 0,082 \text{ lt. atm / mol. } ^\circ\text{K} \times 303 \text{ } ^\circ\text{K} \times 0,15 \text{ mol /lt} \times 2 = 7,45 \text{ atm}$$

Para la solución de CaCl₂

$$\pi_t = 0,082 \text{ lt. atm / mol. } ^\circ\text{K} \times 303 \text{ } ^\circ\text{K} \times 0,10 \text{ mol /lt} \times 3 = 7,45 \text{ atm}$$

Como podemos observar, ambas soluciones tienen la misma π_t . Este resultado es esperable ya que ambas soluciones tienen igual osmolaridad (0,3 osmol/l) y se encuentran a igual temperatura.

Veamos ahora lo que ocurre cuando calculamos la presión osmótica real (valor que, en realidad se obtiene al efectuar la medición):

Para la solución de NaCl: $\pi_{real} = 0,082 \text{ lt. atm / mol. } ^\circ\text{K} \times 303 \text{ } ^\circ\text{K} \times 0,15 \text{ mol /lt} \times 2 \times 0,95 = 7,08 \text{ atm}$

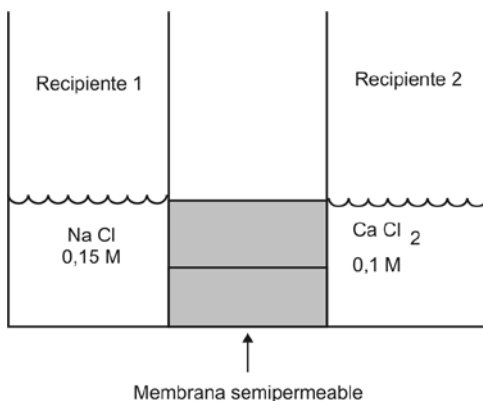


Figura 6.6a: Condiciones iniciales del sistema previo a la distribución de agua según la presión osmótica de cada solución.

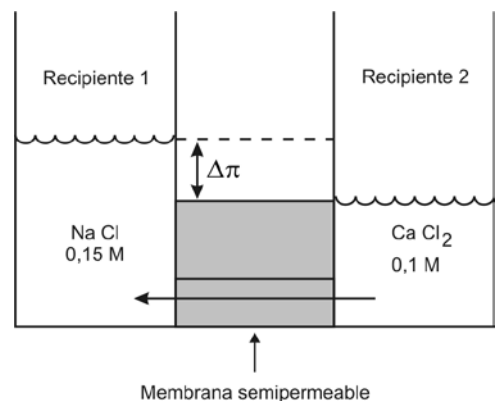


Figura 6.6b: Se produce un flujo osmótico de 2 a 1 que origina la diferencia de nivel que corresponde a la diferencia de π_{real} entre ambas soluciones ($\Delta\pi$).

Para la solución de CaCl_2 : $\pi_{\text{real}} = 0,082 \text{ lt. atm / mol. }^\circ\text{K} \times 303 \text{ }^\circ\text{K} \times 0,10 \text{ mol /lt} \times 3 \times 0,90 = 6,70 \text{ atm}$

Como podemos observar, la solución de NaCl tiene mayor π_{real} , por lo que se producirá un flujo osmótico de agua desde la solución 2 (CaCl_2) hacia la solución 1 (NaCl). (Figura 6.6b)

Debido a que las soluciones biológicas pueden ser consideradas soluciones diluidas, las presiones osmóticas teórica y real toman valores muy cercanos, por lo cual, en la práctica se consideran iguales. Expresado de otra manera, como ninguno de los dos solutos atraviesan la membrana y la solución de NaCl ejerce mayor presión osmótica (ejerce mayor efecto osmótico) por tener mayor número de partículas dispersas que la de CaCl_2 , el flujo neto de agua se moverá de derecha a izquierda.

Soluciones iso, hipo e hiperosmóticas

Comparando los valores de presión osmótica de dos soluciones, se las puede clasificar como:

- **Isoosmóticas:** cuando ambas soluciones ejercen la **misma presión osmótica**. Cuando se ponen en contacto a través de una membrana semipermeable, el flujo neto de agua es cero: los flujos unidireccionales (de sentidos opuestos) son iguales en magnitud.

- **Hipoosmótica:** es aquella solución que ejerce una **presión osmótica menor** que la solución con la cual se la compara. Cuando ambas se ponen en contacto a través de una membrana semipermeable, el flujo neto de agua ocurrirá hacia la solución de mayor presión osmótica hasta que ambas p se igualen.
- **Hiperosmótica:** es aquella solución que ejerce una **presión osmótica mayor** que la solución con la cual se la compara. Cuando ambas se ponen en contacto a través de una membrana semipermeable, el flujo neto de agua se producirá hacia ella, hasta que las π de las soluciones se igualen.

En resumen, entre dos soluciones separadas a través de una membrana semipermeable, se genera un flujo osmótico por el cual el agua fluye desde la solución de menor presión osmótica hacia la de mayor presión osmótica, hasta que se igualan ambas presiones cuando se alcanza el equilibrio.

Comportamiento osmótico de soluciones proteicas

Las soluciones proteicas son soluciones coloidales que presentan desviaciones del comportamiento osmótico respecto de las soluciones verdaderas. Su consideración particular tiene gran importancia, debido a que muchos de los líquidos componentes de nuestro organismo conforman solucio-

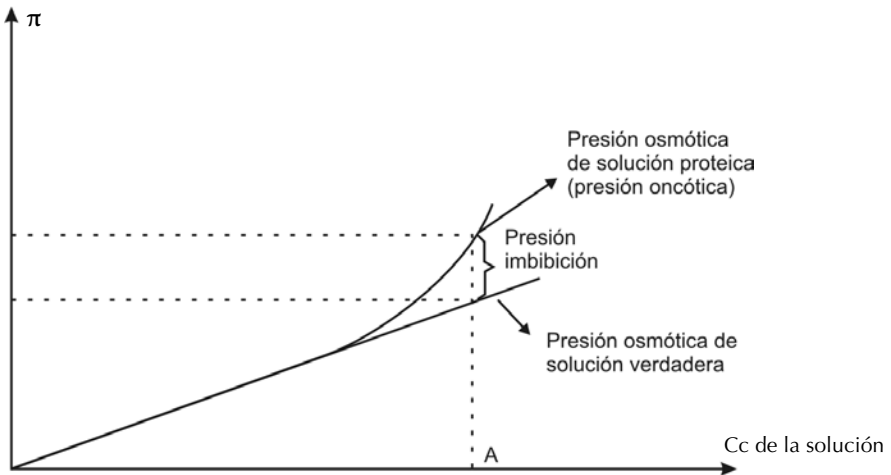


Figura 6.7: Variación de la presión osmótica de una solución verdadera y de una solución proteica (coloidal), a la misma temperatura en función de la concentración solución.

nes proteicas. Los ejemplos más conocidos son el líquido citoplasmático y el plasma sanguíneo.

Las proteínas presentan grupos ionizables y grupos que pueden formar enlaces tipo “puente hidrógeno”, haciendo que la molécula proteica se rodee, en medio acuoso de una capa de hidratación. El agua que forma parte de esa capa proviene del medio. Es decir, la macromolécula “secuestra” moléculas de agua por lo que el número de moléculas libres del solvente y, por lo tanto, su actividad disminuye.

En consecuencia, la concentración real o efectiva de la proteína en solución es mayor que la calculada o teórica y el efecto osmótico es, por lo tanto, más acentuado. Si se grafica presión osmótica en función de la concentración proteica, puede observarse (Figura 6.7) que a partir de una cierta concentración, el comportamiento de la solución proteica se desvía del de la solución verdadera, resultando para la misma concentración (punto A), una presión osmótica mayor, denominada **presión oncótica**. La diferencia entre la presión oncótica y la presión osmótica de una solución verdadera de igual concentración, se denomina **presión de imbibición**.

Es decir: Presión oncótica = presión osmótica + presión de imbibición

Por ejemplo dos soluciones a igual temperatura, una de NaCl 0,1M ($i = 2$; c.o.e. = 0,2 OSM) y otra de albúmina 0,2 M ($i = 1$; c.o.e. = 0,2 OSM) poseen igual presión osmótica. Si

se las enfrentan interponiendo una membrana semipermeable, el flujo neto de agua entre ambos compartimentos debería ser nulo. Sin embargo, se observa un flujo osmótico de agua que se produce desde la solución de NaCl a la solución de albúmina. Este efecto es debido a que, **a igual concentración osmolar, la solución de la proteína ejerce una mayor presión que la calculada, llamada presión oncótica**, debido al efecto antes descrito.

Este efecto que producen las soluciones proteicas es de gran importancia para el intercambio de líquido entre el plasma y el intersticio través de la pared del capilar.

Fenómeno de ósmosis inversa

En el fenómeno de ósmosis normal o también llamada directa, el flujo osmótico se origina del recipiente de solución diluida al recipiente de solución concentrada en un proceso espontáneo que lleva al sistema a su estado de equilibrio (diagrama (a) Figura 6.8) que se alcanza cuando el peso de la columna de líquido sobre la solución concentrada equivale exactamente a la presión osmótica (diagrama (b) Figura 6.8).

El segundo principio de la termodinámica asegura que el proceso de ósmosis normal o directa es irreversible. Por lo tanto si se efectúa un trabajo mecánico neto en la solución concentrada, se fuerza el flujo del solvente en

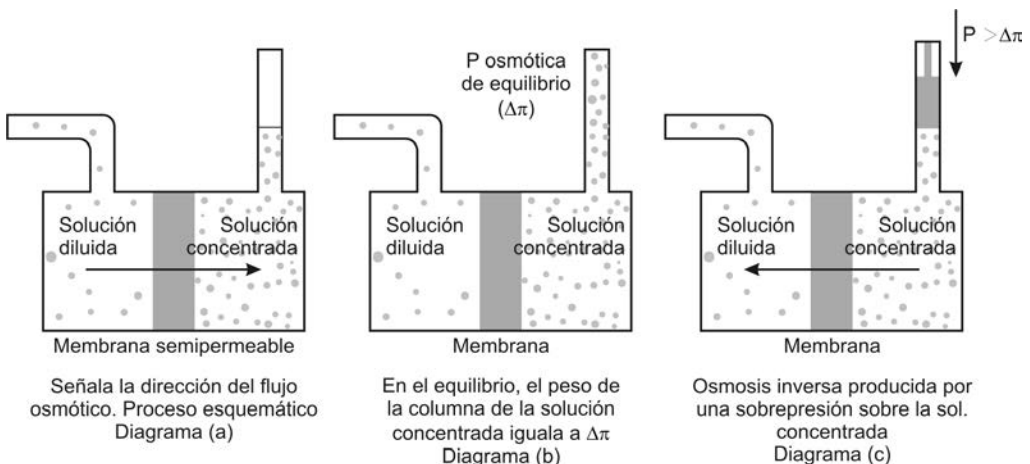


Figura 6.8: Principio de ósmosis inversa. El diagrama (a) muestra el proceso de ósmosis directa; el diagrama (b) el estado de equilibrio alcanzado; el diagrama (c) muestra la presión requerida para ejercer la ósmosis inversa.

dirección opuesta al flujo osmótico original. Para que tal cosa se realice, es necesario que la presión aplicada tenga un valor mayor a la diferencia de las presiones osmóticas entre las soluciones de los recipientes (diagrama (c) Figura 6.8). Dicho proceso se denomina ósmosis inversa.

El proceso de ósmosis inversa fue propuesto por primera vez por Charles E. Reid en 1953 para obtener agua potable del agua de mar. La duda más seria a la propuesta de Reid fue la falta de una membrana adecuada para realizar eficientemente el proceso. La solución del problema de la separación de agua pura a partir de agua de mar o aguas salobres –como el agua de pozo– fue resuelta por el descubrimiento de la membrana de acetato de celulosa por el mismo Reid y E. J. Breton en 1959.

Con este tipo de membrana se realizó eficientemente el proceso de ósmosis inversa. En un principio se creyó que el proceso de ósmosis inversa sería altamente eficiente, pues se pensó que bastaría con exceder la diferencia de presión osmótica del sistema para lograr la inversión osmótica. Aquí no se tomaba en cuenta la segunda ley de la termodinámica, debido a que se requiere un trabajo “extra” para su funcionamiento en contra de irreversibilidades y entre más lejos del equilibrio se opere, mayor será ese costo extraordinario de energía. En efecto, resultó que el funcionamiento de dicho mecanismo requiere de la aplicación de una presión mucho mayor (4 ó 5 veces) al valor de la presión osmótica diferencial e invertir energías 10 veces más que la requerida si el proceso fuera reversible. Por ejemplo, la presión osmótica del agua de mar es de 24 atmósferas, mientras que los equipos que obtienen agua potable a partir de agua de mar operan con presiones de 100 atmósferas o mayores. Ello implicaba costos de equipo y mantenimiento elevados.

Con la continuación de los estudios sobre membranas y del diseño de los equipos utilizados se ha logrado actualmente hacer más económica la aplicación de la ósmosis inversa en la obtención de agua potable a partir de aguas salobres y de mar, y entrar francamente en competencia con otros sistemas de separación de pequeña o gran escala.

En la actualidad el desarrollo de membra-

nas con un rechazo de sales del 99,4 al 99,6 % permite obtener agua de baja salinidad de una manera eficaz y económica, siendo la solución idónea para ubicaciones aisladas donde el agua es un bien escaso o de alto valor económico. El proceso básico es el siguiente: el agua de mar es tomada mediante una bomba de alimentación para ser impulsada a las unidades de pretratamiento físico-químico consistente en dos etapas de filtración. Posteriormente el agua es impulsada mediante una bomba de alta presión hacia las membranas donde se produce el fenómeno de ósmosis inverso, separándose una corriente de agua de baja salinidad o permeado y otra de alta concentración o rechazo.

Intercambio de agua entre los compartimentos líquidos del organismo

Intercambio de agua entre la célula y el líquido extracelular

La célula es un sistema abierto que intercambia materia con su medio, sumergido en un baño (líquido extracelular, LEC) que a su vez está constituido por una solución acuosa de iones, albúmina, glicerol, etcétera.

En el interior de las células se encuentra el citoplasma que también es una solución acuosa, cuyos solutos (proteínas solubles, azúcares, aminoácidos e iones) producen efectos osmóticos.

La importancia de la descripción osmótica de la célula radica en que este mecanismo describe el intercambio de solvente entre la célula y el baño en que se encuentra sumergida.

Hasta ahora hemos visto el fenómeno de ósmosis refiriéndonos a una membrana semipermeable, es decir, aquella que sólo el agua puede atravesarla. Las membranas biológicas son **membranas selectivas**, esto es, son muy permeables al agua y relativamente impermeables a los solutos.

Efectos de los solutos sobre el flujo osmótico de agua y el volumen celular

Consideremos nuevamente el ejemplo de la Figura 6.3 (donde $C_1 < C_2$), pero en este caso interponemos entre ambas soluciones una membrana que, además de permitir el libre paso del agua, tiene también una cierta permeabilidad al azúcar (Figura 6.9).

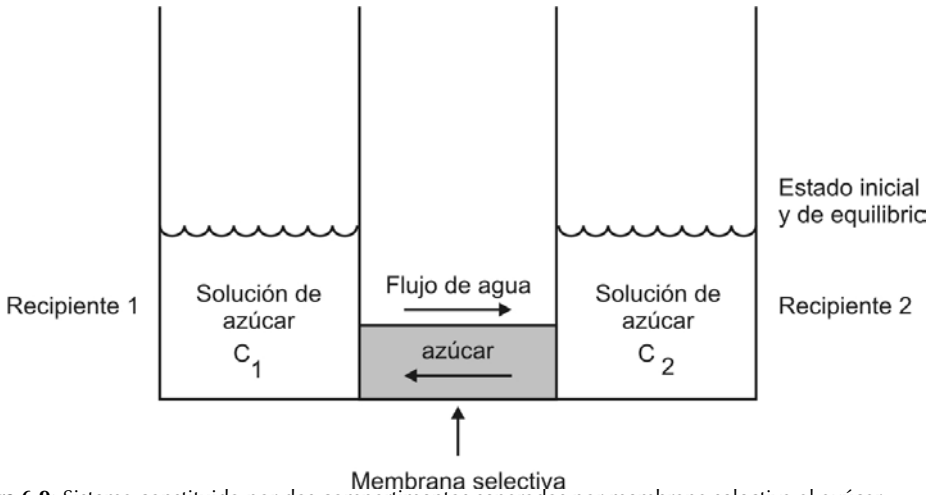


Figura 6.9: Sistema constituido por dos compartimentos separados por membrana selectiva al azúcar.

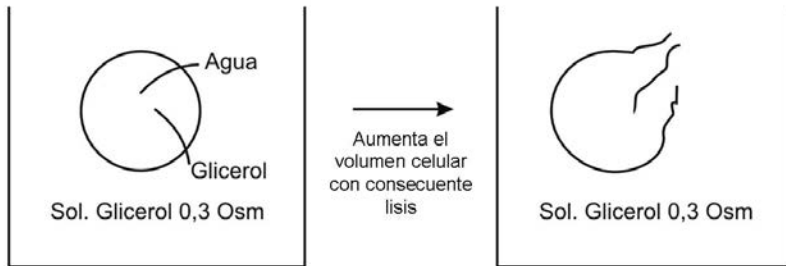


Figura 6.10: Cambios volumétricos celulares secundarios a la inmersión en solución de glicerol 0,3 OSM.

La diferencia de concentraciones entre ambos compartimentos tenderá a mover al agua de 1 hacia 2, pero el azúcar se moverá de 2 a 1 tendiendo a alcanzar un equilibrio de concentraciones. Es decir que la C_1 comienza a aumentar y la C_2 a disminuir. Esto provoca que la fuerza que favorece el flujo hídrico osmótico tienda a desaparecer. Cuando finalmente se alcanza el equilibrio se puede observar que el nivel de líquido en ambos recipientes no ha cambiado y que la concentración de azúcar en ambos es la misma.

Como se puede observar en este ejemplo, el movimiento del soluto modifica el flujo osmótico del solvente (en el ejemplo, lo anula), es decir, el soluto que atraviesa la membrana no ejerce efecto osmótico. Por lo tanto, para analizar el flujo osmótico entre compartimentos separados por membranas selectivas debemos tener en cuenta cuáles son los solutos que se encuentran disueltos en ellos.

Para comprender el intercambio de agua entre la célula y el LEC debemos tener en cuenta los tipos de solutos que constituyen ambas soluciones. Desde el punto de vista osmótico podemos clasificar a estos solutos como:

1. Solutos no osmóticamente activos: son aquellos que, como en el caso del ejemplo de la Figura 6.9, atraviesan fácilmente la membrana plasmática, equilibrándose a ambos lados. Éstos no ejercen efecto osmótico ya que no son capaces de retener al agua en el compartimento donde se encuentran. Son ejemplos de este tipo de solutos, la urea y el glicerol.

Analicemos qué ocurre cuando sumergimos células en una solución de glicerol 0,3 Osm (Figura 6.10).

Considerando que ambas soluciones están a la misma temperatura y que tienen igual osmolaridad (las células tienen una osmo-

laridad aproximada de 0,3 Osm), podemos deducir en base a la ec. 3, que las presiones osmóticas de ambos compartimentos, en principio son iguales (las soluciones son isoosmóticas). No sería esperable, por lo tanto, que ocurriera movimiento de solvente entre ellos. Sin embargo, el glicerol atraviesa con gran facilidad la membrana celular por lo que, al poner las células en contacto con la solución, la sustancia ingresa. Esto provoca el aumento de la presión osmótica en el interior celular y su disminución en el exterior, lo que inducirá el ingreso de agua por ósmosis. Este proceso continúa hasta que la membrana no resiste la distensión y se lisa. Puede considerarse que, siendo el glicerol incapaz

de ejercer efecto osmótico, la solución se comporta como si el soluto no existiera.

2. **Solutos osmóticamente activos:** Son aquellos que atraviesan la membrana con menor facilidad que el agua o no la atraviesan en absoluto. Estos solutos pueden retener el agua en el compartimento donde se encuentran, por lo que el efecto osmótico que producen está directamente relacionado con su concentración osmolar. Veamos por ejemplo lo que ocurre cuando sumergimos glóbulos rojos en soluciones de NaCl (solute que atraviesa con gran dificultad la membrana de estas células) de distinta concentración osmolar efectiva (consideramos la cc osmolar efectiva del citoplasma como 0.3 Osm). (Figura 6.11)

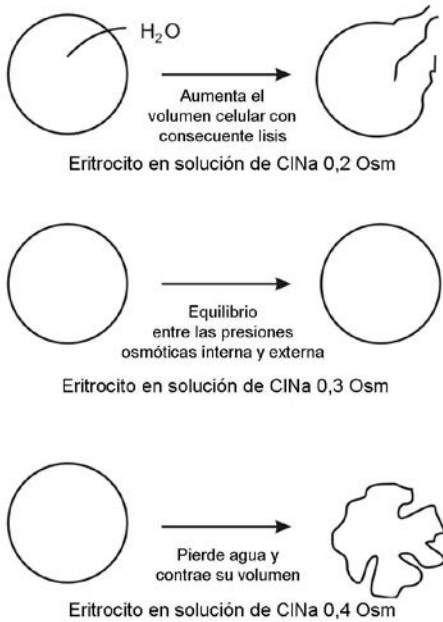


Figura 6.11: (a) Al ser la solución de NaCl 0,2 Osm de menor osmolaridad que la del citoplasma celular, la π de la solución es menor que la del glóbulo rojo (es hiposmótica). El agua ingresa a la célula por ósmosis. Los glóbulos rojos aumentan su volumen y se lisan. (b) El citoplasma celular y la solución tienen igual osmolaridad. No hay diferencias de π (son isoosmóticas) y por lo tanto no se produce flujo osmótico de agua. Las células conservan su volumen. (c) La solución tiene mayor π (es hiperosmótica) que los GR debido a que su Osm es mayor. El agua sale y se retrae el volumen celular.

Coefficiente de reflexión o coeficiente de Staverman (σ)

Staverman estableció la primera teoría explicativa de las medidas del flujo osmótico. Asimismo, la comparación de la teoría con el experimento lo llevó a considerar un coeficiente de reflexión que actualmente lleva su nombre, y en el que se toman en cuenta las cualidades de una membrana.

σ es un número adimensional que varía desde 1, para los **solutos no permeantes** (los llamados osmóticamente activos), hasta 0 para los **solutos que atraviesan la membrana con igual facilidad que lo hace el agua** (los no osmóticamente activos). σ es una propiedad de cada soluto en particular y de cada membrana concreta. En el glóbulo rojo, el glicerol tiene un $\sigma = 0,024$ y el NaCl un $\sigma = 0,923$.

Tonicidad de soluciones

Las soluciones biológicas están compuestas por solutos osmóticos y no osmóticamente activos frente a las membranas celulares, es decir, solutos cuyo σ se acerca a 1 o a 0. En estos casos **el flujo osmótico de agua** y, por lo tanto **los cambios del volumen celular** están determinados por **la concentración osmolar efectiva de los solutos osmóticamente activos**, el resto se equilibrará rápidamente entre ambos compartimentos y no ejercerán efecto osmótico.

Los solutos que atraviesan fácilmente la membrana celular generan un flujo transitorio

de agua que acompaña al movimiento de dicho soluto hasta que éste alcance su equilibrio. El cambio de volumen celular no es debido a este pasaje transitorio de agua sino al flujo de solvente producido por la presencia de distinto número de partículas no permeantes a través de la membrana.

De acuerdo al efecto que causan cuando se las pone en contacto con células (**tonicidad**), las soluciones se pueden clasificar en (Figura 6.11):

- **Hipotónicas:** Son aquellas soluciones que provocan un **aumento del volumen** celular, en el caso extremo provocarán la lisis. Son ejemplos de este tipo de soluciones las de glicerol 0,3 Osm y la de NaCl 0,2 Osm.
- **Isotónicas:** Son las soluciones en las cuales las células **mantienen su volumen**, ya que el flujo neto de agua entre ambos compartimentos es nulo. La solución de NaCl 0.3 Osm, es un ejemplo de ellas.
- **Hipertónicas:** Cuando se sumergen células en este tipo de soluciones, se observa que su **volumen disminuye**. Por ejemplo, la solución de NaCl 0,4 Osm.

Veamos ahora ejemplos de soluciones formadas por distintos solutos para analizar en cada caso la osmoticidad y la tonicidad respecto a glóbulos rojos (osmolaridad citoplasmática $\cong 0,3$):

1. Solución formada por urea 0,1 Osm (σ : 0.021) y NaCl 0,2 Osm (σ : 0,923). La Osm de la solución es 0,3, por lo tanto es **isoosmótica** con el citoplasma celular. Sin embargo, cuando sumergimos los glóbulos rojos en dicha solución, observaremos que el **volumen celular aumenta**, es decir que la solución es **hipotónica**. Este efecto es debido a que la urea atraviesa fácilmente la membrana y se equilibra a ambos lados, por lo tanto no ejerce efecto osmótico. El NaCl sí ejerce efecto osmótico pero su concentración es menor que la del citoplasma, por lo que el agua ingresa a la célula aumentando su volumen.
2. Solución formada por glicerol 0,3 Osm (σ : 0.024) y manitol 0,3 Osm (σ : 0.974). La solución es 0,6 Osm y es **hiperosmótica** respecto al glóbulos rojos. Cuando sumergimos las células en esta solución **conservan**

su volumen ya que el glicerol se equilibra rápidamente y el manitol retiene al agua en la solución debido a que su concentración es igual a la del citoplasma. Por lo tanto el flujo osmótico es nulo y la solución es **isotónica**.

En resumen:

- La concentración osmolar de la solución determina la presión osmótica y por lo tanto la osmoticidad.
- La tonicidad de una solución está determinada por la osmolaridad de los solutos que permean con dificultad, es decir aquellos cuyo σ para la membrana involucrada tiende a 1.
- La osmoticidad y la tonicidad de una solución pueden no coincidir.

Intercambio de agua entre plasma y líquido intersticial

La dirección y la magnitud del movimiento de agua a través de la pared del capilar están determinadas por las presiones hidrostática y osmótica que existen a través de la membrana.

Fuerzas hidrostáticas: La presión hidrostática (presión sanguínea) dentro de los capilares no es constante; depende de la presión arterial, la presión venosa y las resistencias precapilares (arteriolas) y poscapilares (vénulas y pequeñas venas). Una elevación en la presión arterial o venosa aumenta la presión hidrostática capilar (P_c), mientras que una reducción en alguna de ellas tiene el efecto opuesto. Sin embargo un dado incremento en la presión venosa produce un efecto 5 a 10 veces mayor en la P_c que el mismo incremento de la presión arterial. El aumento de la resistencia arteriolar reduce la P_c , mientras que una mayor resistencia venosa la aumenta. Los efectos de estas cuatro variables sobre la P_c se pueden expresar mediante la siguiente ecuación:

$$P_c = \frac{R_v}{R_a} \times P_a + \frac{P_v}{1 + \frac{R_v}{R_a}}$$

donde:

P_c : presión hidrostática capilar

P_a : presión hidrostática arterial

P_v : presión hidrostática venosa
 R_a : Resistencia precapilar (del lado arterial)
 R_v : resistencia poscapilar (del lado venoso)

La presión hidrostática capilar es la principal fuerza en la filtración capilar y varía de un tejido a otro e incluso en el mismo tejido. Los valores medios son de unos 32 mmHg en el extremo arterial de los capilares y de unos 15 mmHg en el extremo venoso de los capilares a nivel del corazón.

La presión del líquido intersticial (P_i) fuera de los capilares se opone a la filtración capilar. En condiciones normales esta presión es prácticamente cero.

La presión capilar menos la presión intersticial ($P_c - P_i$) constituye la fuerza de filtración.

Fuerzas osmóticas: *El factor clave que se opone a la pérdida de líquido desde los capilares es la presión osmótica de las proteínas plasmáticas, denominada **presión coloidosmótica o presión oncótica** (π_p). La presión osmótica total del plasma es de unos 6000 mmHg, mientras que la presión oncótica es sólo de unos 25 mmHg. Sin embargo, esta pequeña presión oncótica es la determinante en el intercambio de fluidos a través de la pared del capilar, ya que las proteínas están confinadas esencialmente al espacio intravascular (tienen un $\sigma = 1$). Los electrolitos, que son fundamentalmente los responsables de la presión osmótica total del plasma, tienen un σ que tiende a 0 debido a que pueden atravesar fácilmente la pared del capilar, por lo que se equilibran a ambos lados del endotelio y no ejercen efecto osmótico.*

De las proteínas plasmáticas, la predominante en cuanto a la determinación de la presión oncótica es la albúmina debido a que está presente a una concentración mayor que las globulinas en conjunto (4g/dl frente a 3g/dl).

La albúmina ejerce una fuerza osmótica mayor que la explicable únicamente por el número de partículas disueltas en plasma. Esta fuerza osmótica adicional es muy elevada a concentraciones como las que se encuentran normalmente en plasma.

La mayor presión osmótica a la esperada se debe a que, siendo las proteínas coloides hidrófilas (con gran afinidad por las moléculas

de agua) forman una esfera de hidratación que reduce la cantidad de moléculas libres de solvente en el medio.

Sin embargo, este efecto no explica totalmente los valores de presión osmótica observados a las concentraciones proteicas plasmáticas normales. Existe otra situación a tener en cuenta: el endotelio de los capilares sanguíneos permite la libre difusión de los iones pequeños (que poseen un σ que tiende a 0) e impide el pasaje de las moléculas proteicas (σ cercano o igual a 1). Asimismo, en el plasma la albúmina posee carga eléctrica negativa, lo que influye sobre la distribución de iones a uno y otro lado de una membrana. Esta situación se conoce como **efecto Gibbs-Donnan** y resulta en la atracción y retención de cationes (especialmente Na^+) en el compartimento vascular. Además, la albúmina se une a un pequeño número de iones Cl^- , lo que aumenta su carga negativa y, por tanto, su capacidad para retener más iones sodio en el interior de los capilares. El pequeño incremento en la concentración de electrolitos, producido por las partículas de albúmina cargada negativamente, más el secuestro de moléculas de agua de la solución, **potencia su fuerza osmótica** de modo que aunque gane líquido el plasma siempre tiene mayor presión osmótica que el intersticio, y asegura en el capilar venoso la reabsorción del agua que ha filtrado por efecto de la presión hidrostática.

Pequeñas cantidades de albúmina escapan al líquido intersticial por pinocitosis. En este compartimento ejerce una presión osmótica muy pequeña (0,1 a 5 mmHg) debido a su baja concentración y a que a estas concentraciones la fuerza osmótica es únicamente función del número de moléculas en suspensión.

El efecto Donnan también puede ocurrir entre la célula y el intersticio, ya que el medio intracelular es rico en proteínas (cargadas negativamente) y la membrana constituye una verdadera barrera para estos macroaniones. Este efecto implica un desequilibrio osmótico entre ambos compartimentos por el cual ingresaría agua a la célula llevando a la lisis celular. Los procesos activos son los encargados de contrarrestar este efecto, bombeando iones

(especialmente Na^+) fuera de la célula. Cuando se suprimen los procesos activos se puede observar la lisis celular debida al efecto Donnan (por ejemplo, cuando se intenta conservar glóbulos rojos en una solución isotónica de NaCl , la falta de combustible metabólico hace que, luego de un período de tiempo, los glóbulos comiencen a lisarse).

Equilibrio de las fuerzas hidrostáticas y osmóticas. Hipótesis de Starling

La relación entre la presión hidrostática y la presión oncótica, y el papel de estas presiones a la hora de regular el paso de líquido a través del endotelio capilar, fue expresada por Starling en 1896. La hipótesis de Starling se expresa según la ecuación:

$$Q_f = k [(P_c + \pi_i) - (P_i + \pi_p)]$$

Donde:

- Q_f : Movimiento de líquido
- P_c : Presión hidrostática capilar
- P_i : Presión hidrostática del líquido intersticial
- π_p : Presión oncótica del plasma
- π_i : Presión oncótica del líquido intersticial
- k : Constante de filtración para la membrana capilar

De este modo la filtración neta se produce cuando la suma algebraica es positiva en tanto que la absorción neta se produce cuando la suma algebraica es negativa.

Clásicamente, se ha pensado que la filtración ocurría en el extremo arterial del capilar y la absorción en su extremo venoso, debido al gradiente de presión hidrostática a lo largo del capilar. Esto es cierto para el capilar ideal, según se ilustra en la Figura 6.12.

Sin embargo, observaciones directas han revelado que la mayoría de los capilares filtran a lo largo de toda su longitud (por ejemplo, el glomérulo renal), mientras que en otros lechos vasculares como la mucosa intestinal, las fuerzas hidrostáticas y oncóticas son tales, que se produce absorción a todo lo largo del capilar. Como el agua se mueve con gran rapidez a través del endotelio capilar, las fuerzas hidrostáticas y oncóticas están casi en equilibrio a todo lo largo de la pared del vaso. Por tanto la filtración y la absorción se producen con desequilibrios de presión muy pequeños.

Sólo alrededor del 2% del plasma que fluye a través del sistema vascular es filtrado, y de éste, alrededor del 85% es reabsorbido en capilares y vénulas. El resto retorna al sistema vascular con la linfa, junto con la albúmina que escapa de los capilares.

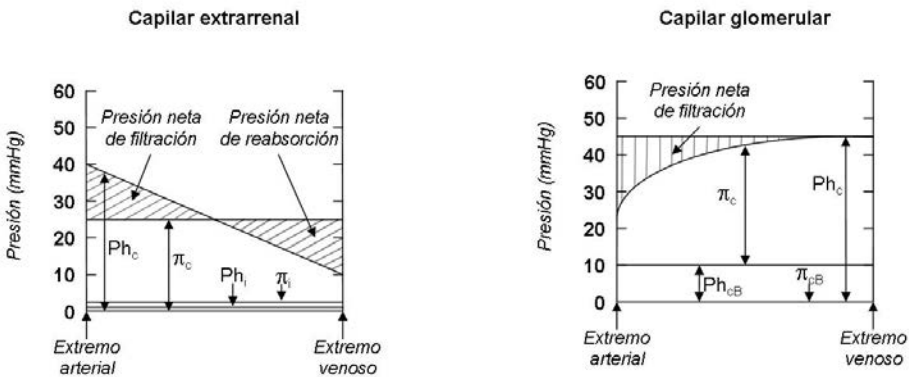


Figura 6.12: Esquematación de las fuerzas implicadas en el proceso de intercambio capilar.

Bibliografía

1. BERNE R. y LEVY M.: "*Fisiología*". Ed. Harcourt Brace, España, 1998.
2. DEL CASTILLO L.F.: "*El fenómeno mágico de la ósmosis*". Fondo de Cultura Económica, 1997.
3. WEST J. B.: "*Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*". Ed. Médica Panamericana, 1993.
4. MEYER P.: "*Fisiología Humana*". Salvat Editores S.A., 1985.
5. GRIGERA J. R.: "*Elementos de Biofísica*". Ed. Hemisferio Sur, 1980.

Metabolismo del agua y su regulación

07

Aranalde G., Mujica G., García F.

Introducción

El agua es el componente de mayor abundancia en el organismo. El contenido de agua corporal total (ACT) estimado en diversos individuos presenta variaciones fisiológicas del 45 al 75 % del peso total del cuerpo según la edad y el sexo (Tabla 7.1) con diferencias individuales mayormente en función de la cantidad de tejido

adiposo presente en cada individuo. Como el contenido de agua en el tejido graso es aproximadamente 10 – 15 %, la fracción acuosa de la masa corporal varía en relación inversa al grado de obesidad. Este valor es mucho menor si se calcula como fracción de la masa magra donde el tejido muscular esquelético contiene más del 75 % de agua, la piel más del 70 % y órganos como el corazón, pulmones y riñones están compuestos por un 80 % de agua.

Tabla 7.1: Variación del contenido de agua corporal según la edad y el sexo

Población	ACT (% peso corporal)
> 50 años (mujeres)	47(39-57)
> 50 años (varones)	56 (47-67)
19-50 años (mujeres)	50 (41-60)
19-50 años (varones)	59 (43-73)
12-18 años (mujeres)	56 (49-63)
12-18 años (varones)	59 (52-66)
1-12 años	60 (49-75)
6 meses-1 año	60 (57-64)
Recién nacido-6 meses	47(39-57)

El agua es una sustancia fundamental para el organismo, no sólo por su abundancia, sino también porque es el medio en el que aparecen disueltos los solutos del cuerpo y se producen las reacciones metabólicas.

La exacta regulación del volumen y la composición de los líquidos del cuerpo son esenciales porque pequeños cambios del medio en que se producen los procesos metabólicos pueden ocasionar importantes modificaciones de los mismos. El mantenimiento de la homeostasis del agua mediante el control tanto de la composición de la sangre (osmolaridad) como del volumen es esencial para la mayoría de los procesos fisiológicos.

El agua del cuerpo se mantiene notablemente constante en el individuo sano, pero esto no significa que sea un sistema estático, por el contrario, existe un estado constante dinámico, por una parte entre el individuo y su ambiente, tanto externo como interno, y por otra parte entre los diversos compartimentos líquidos del cuerpo.

La estimación con rapidez y exactitud de los cambios en el balance de líquidos es muy importante. Es difícil determinar con precisión en cada caso el volumen total de agua, pero un indicador sumamente útil y sensible de los cambios del contenido corporal de agua, es la medición diaria del peso corporal.

Existen alteraciones en la distribución del agua corporal entre sus diversos compartimentos, con o sin cambios en el ACT. Reconocer y estimar dichas alteraciones en la distribución requiere el conocimiento de los factores físicos que rigen la distribución de agua en el cuerpo.

Compartimentos líquidos corporales

La distribución del agua en el organismo se establece principalmente entre dos compartimentos que difieren en su volumen y composición.

Son los llamados intracelular (LIC) y extracelular (LEC). El LIC comprende el agua y los solutos contenidos dentro de las células en los diversos tejidos del cuerpo y constituye el medio en el cual se producen las reacciones químicas del metabolismo celular. El agua contenida en los eritrocitos junto con los otros elementos formes de la sangre pertenecen a este compartimiento. Como todo tejido, la sangre se compone de células y componentes extracelulares (su matriz extracelular es el plasma). El agua contenida en los elementos formes de la sangre (células y componentes derivados de células) también forma parte de este compartimiento. El LEC rodea a las células y es el medio en el que se efectúan todos los intercambios metabólicos internos entre las células y los tejidos. Este se divide en varios subcompartimentos: plasma, líquido intersticial y linfa, así como las porciones extracelulares de tejido conjuntivo denso, cartílago y hueso. Existe una serie de compartimentos líquidos de diversa composición, separados del resto del líquido extracelular por una capa de células epiteliales, que se denominan compartimentos transcelulares. Algunos lo consideran como parte del compartimiento extracelular, pero como la composición media del líquido transcelular puede diferir sustancialmente de la del resto del líquido extracelular, quizás sea mejor considerarlo como uno o varios compartimentos separadamente. Los líquidos cefalorraquídeo e intraocular, la endolinfa y perilinfia, el agua en los túbulos renales y la vejiga, las secreciones digestivas, el líquido pleural, pericárdico y peritoneal y, por último, el sinovial componen estos compartimentos cuyo volumen en condiciones normales representa del 1 al 3 % del peso corporal pero que en determinadas patologías pueden adquirir importantes dimensiones.

Como se mencionó anteriormente los volúmenes relativos de los diversos compartimentos líquidos del cuerpo cambian con la edad y son diferentes en los dos sexos. La Ta-

Tabla 7.2: Volúmenes representativos de compartimentos líquidos expresados en porcentaje del peso corporal.

	Agua corporal total	Líquido intracelular	Líquido extracelular		
			Plasma	Líquido intersticial	Total
Niños	75	45	4	26	30
Adultos varones	60	40	5	15	20
Adultos mujeres	50	35	4	11	15

bla 7.2 muestra los volúmenes representativos de los distintos compartimentos, expresados como porcentaje del peso total del cuerpo.

Los valores numéricos absolutos del volumen de los compartimentos pueden mostrar amplias variaciones en individuos de diferentes hábitos. Además los métodos indirectos usuales de medición por distribución de un indicador pueden estimar en exceso o en defecto el volumen del espacio que queremos medir. Sin embargo es evidente que los niños lactantes o muy pequeños contienen más agua por unidad de peso corporal que los adultos y que la diferencia es mayor en el espacio extracelular. Durante el primer año de vida se produce una notable disminución del porcentaje del peso corporal constituido por agua, principalmente porque la masa celular (que contiene por lo menos 20 % de sólidos) crece a una velocidad mayor que el volumen de líquido extracelular (en el que el porcentaje de sólidos es mucho más bajo). El menor contenido relativo de agua en mujeres adultas refleja el mayor desarrollo de tejido adiposo subcutáneo en este sexo.

Resumiendo, el ACT se encuentra distribuida en dos compartimentos: el intracelular, que representa dos tercios del ACT, y el extracelular que representa un tercio de la misma. El compartimento extracelular, a su vez, se subdivide en otros dos subcompartimentos: el líquido intersticial que representa tres cuartos del mismo y el plasma que representa el cuarto restante (Figura 7.1).

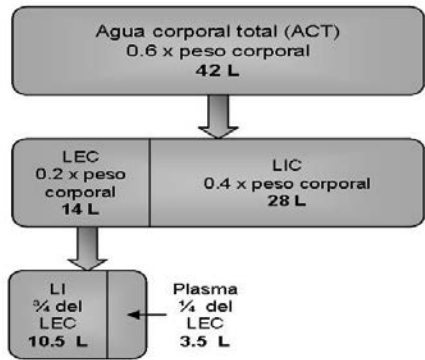


Figura 7.1: Representación esquemática de la compartimentalización de los líquidos corporales. Los datos numéricos están calculados para una persona de 70 kilos de peso.

Esta compartimentalización es posible gracias a la existencia de las membranas celulares las cuales, en base a su composición estructural, poseen diferentes propiedades que permiten el pasaje tanto de agua y solutos acordes a su estructura.

Cada compartimento líquido corporal se encuentra constituido por diferentes volúmenes y contenido de solutos (Tabla 7.3). Obsérvese que la composición de los compartimentos intersticial y plasmático es prácticamente idéntica. Esto se debe a que se encuentran separados por la membrana capilar que, por su estructura, es permeable a los iones. La diferencia fundamental entre la composición de ambos compartimentos es que el plasmático es

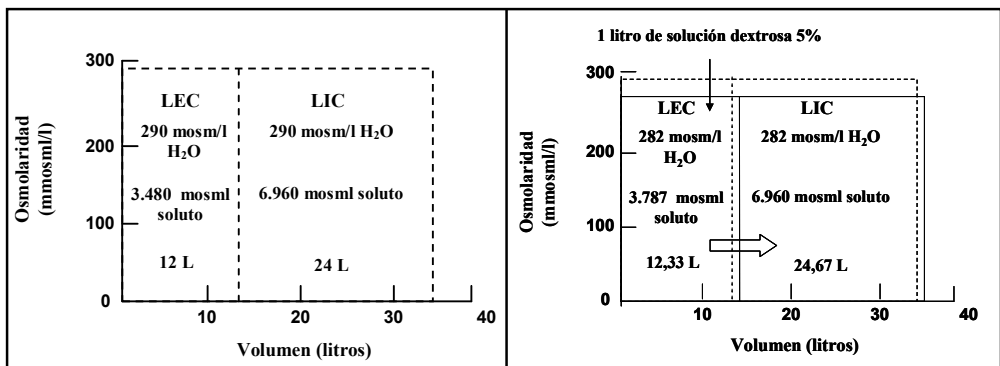


Figura 7.2: Esquema representativo de la cantidad de osmoles y osmolaridades del LEC y LIC (panel izquierdo) y sus respectivas modificaciones tras el agregado de un litro de solución de dextrosa al 5% en el compartimento extracelular (panel derecho). Las líneas continuas en el panel derecho expresan los cambios en los volúmenes y osmolaridades ocasionados por la solución infundida.

Tabla 7.3: Composición iónica-volumétrica de los compartimentos líquidos corporales y sus respectivas osmolaridades.

	Intracelular	Extracelular	
		Plasma	Intersticial
Agua (ml/kg)			
	400 (330-450)	50 (45-55)	150 (120-220)
Cationes (meq/l)			
<i>Sodio</i>	3	140 (135-145)	135 (130-140)
<i>Potasio</i>	140 (120-160)	4.5 (3.5-5.0)	4.5 (3.5-5.0)
<i>Calcio</i>	2 (1.5-2.5)	2.5 (2-3)	1.5 (1-2)
<i>Magnesio</i>	15 (12-17)	2.0	1.5
Aniones (meq/l)			
<i>Cloro</i>	6 (4-9)	103 (95-110)	108 (100-115)
<i>Bicarbonato</i>	8 (6-10)	26 (22-30)	27 (22-30)
<i>Proteínas</i>	45 (42-46)	14 (12-16)	< 0.1
No electrolitos (mg/dl)			
<i>Glucosa</i>	-	100 (70-110)	100 (70-110)
<i>Urea</i>	40 (25-45)	30 (20-40)	40 (25-45)
Osmolaridad (mosm/l)			
	290 (285-295)	290 (285-295)	290 (285-295)

mucho más rico en proteínas. Si bien esta asimetría en la concentración proteica influye en la distribución de cationes y aniones entre ambos compartimentos (equilibrio Gibbs-Donnan), este efecto es de escaso impacto en este sistema, por lo cual puede considerarse que la composición iónica del compartimento intersticial y plasmático es prácticamente idéntica.

Como se evidencia en la Tabla 7.3, la osmolaridad de todos los compartimentos es la misma, variable que mantiene la constancia volumétrica compartimental en función del tiempo. Cambios en la osmolaridad de un compartimento dado ocasiona modificaciones de volumen y/u osmolaridad en los otros.

Consideremos el sistema que se grafica en el panel izquierdo de la Figura 7.2 en donde se representan hipotéticamente los volúmenes (V) compartimentales y sus respectivas osmolaridades (diagrama de Darrow-Yannet). En el rectángulo derecho se grafican la osmolaridad y los osmoles intracelulares y en el izquierdo la osmolaridad y osmoles del LEC (calculados en base a un paciente de 60 kg), ambos compartimentos separados por la membrana plasmática.

Considerando el ACT como el 60% del peso corporal, su valor calculado es de 36 litros,

distribuidos un tercio en el LEC (12 litros) y dos tercios en el LIC (24 litros). Asumiendo que la osmolaridad sérica e intracelular es de 290 mosm/kg H₂O puede calcularse la cantidad de osmoles existentes en cada compartimento de la siguiente manera:

Osmoles totales del LEC = Osm LEC x V LEC
 Osmoles totales del LEC = 290 mosm/l H₂O x 12 litros
 Osmoles totales del LEC = 3480 mosmoles

Realizando el mismo cálculo para el LIC deducimos que:

Osmoles totales del LIC = Osm LIC x V LIC
 Osmoles totales del LIC = 290 mosm/l H₂O x 24 litros
 Osmoles totales del LIC = 6960 mosmoles

Se analiza a continuación el efecto producido en ambos compartimentos por la adición intravenosa de un litro de solución de dextrosa al 5%, cuya osmolaridad es 282 mOsm (Figura 7.2, panel derecho). En términos prácticos se asume que dicha solución posee una osmolaridad similar a la del plasma, motivo por el cual se la considera isoosmolar (en términos

estrictos es una solución levemente hipoosmolar). Tras la infusión se produce un transitorio incremento del volumen del LEC sin cambios de la osmolaridad debido a que la relación soluto/solvente permanece sin cambios, es decir se incrementa proporcionalmente tanto el solvente como el soluto. La glucosa es un soluto que atraviesa la membrana celular para ser metabolizada y proveer equivalentes reductores como sustratos para la síntesis de ATP. En su catabolismo mediante la vía glucolítica, genera CO₂ y agua, compuestos que no contribuyen a la osmolaridad plasmática de modo tal que la administración de solución dextrosada al 5% es el equivalente a la administración de agua libre de electrolitos. El litro de agua que acompaña a la dextrosa, una vez ésta última catabolizada, se distribuirá respetando la proporcionalidad volumétrica compartimental. Así, la infusión de 1 litro de dextrosa al 5% genera un incremento volumétrico de 667 ml en el LIC (2/3 del volumen infundido, coincidente con la distribución normal del agua) y 333 ml en el LEC, de los cuales 3/4 se distribuirá en el compartimento intersticial (250 ml) y sólo un cuarto en el intravascular (83 ml).

Los 333 ml de agua libre disminuyen la osmolaridad plasmática ya que el volumen del LEC es ahora de 12,33 ml sin variación en la cantidad de osmoles (soluto)

$$\begin{aligned} 3480 \text{ mmoles} & \text{ _____ } 12 \text{ litros} \\ 3480 \text{ mmoles} & \text{ _____ } 12,33 \text{ litros} \\ x = 282 \text{ mmoles} & \text{ _____ } 1 \text{ litro} \end{aligned}$$

En el LIC esta adición de agua libre ejerce el mismo efecto

$$\begin{aligned} 6960 \text{ mmoles} & \text{ _____ } 24 \text{ litros} \\ 6960 \text{ mmoles} & \text{ _____ } 24,67 \text{ litros} \\ x = 282 \text{ mmoles} & \text{ _____ } 1 \text{ litro} \end{aligned}$$

De modo tal, la solución de dextrosa al 5% es una solución que a pesar de ser isoosmolar (posee prácticamente la misma cantidad de osmoles por unidad de volumen que el plasma) ocasiona un incremento del volumen celular (LIC) siendo una solución hipotónica. Es el equivalente a la adición de agua libre de electrolitos o agua destilada.

Como podemos observar no existe necesariamente un paralelismo entre osmolaridad y tonicidad, de modo tal que *al indicar una solución para administración parenteral es imprescindible conocer de antemano su distribución compartimental independientemente de su osmolaridad.*

Intercambio de agua con el medio externo

La constancia en la tonicidad de los líquidos corporales dentro de límites estrechos es posible gracias a la existencia de mecanismos homeostáticos que controlan la ingesta y excreción de agua (Figura 7.3). Existen dos variables críticas que posibilitan la operabilidad de dicho mecanismo: los osmorreceptores y la hormona antidiurética (ADH). La ADH controla la excreción de agua libre de electrolitos mediante su acción en sitios blancos localizados en varios sectores del sistema tubular renal. La particular disposición anatómica del sistema tubular renal permite la producción de orina diluida o concentrada en base a los requerimientos fisiológicos en un momento dado, conservando agua en estado de deprivación acuosa y excretando agua en estado de sobrehidratación.

En la mayoría de las situaciones estables, el balance acuoso debe permanecer neutro, es decir la ingesta de agua se debe igualar a su excreción. Asimismo la ingesta se encuentra balanceada con el principal objetivo de mantener una osmolaridad normal (285 mOsm/l H₂O a 295 mOsm/l H₂O).

Ganancia de agua

La ganancia de agua se encuentra representada por dos variables: a) el volumen de agua que se ingiere por vía oral y b) el volumen acuoso proveniente del metabolismo endógeno. El volumen correspondiente a la ingesta oral proviene de tres fuentes: 1) el agua ingerida debido a la sensación de sed, 2) el agua contenida en alimentos y 3) el volumen acuoso secundario a razones culturales y/o sociales. Dicho volumen es sumamente variable entre diferentes individuos e incluso en la misma persona en diferentes días dependiendo del clima, hábitos y actividad física, aunque oscila generalmente entre 1 a 2

litros/día. El volumen de agua generado por el metabolismo endógeno, secundario al metabolismo de los carbohidratos (0,556 ml agua/g), de los lípidos (1,07 ml agua/g) y de las proteínas (0,396 ml agua/g) oscila entre 300 a 500 ml/día.

Pérdida de agua

La pérdida de agua está compuesta por 4 vías principales: las pérdidas insensibles por la piel y tracto respiratorio, las pérdidas por sudor, aquellas presentes en el tracto digestivo y las producidas por orina. Las denominadas pérdidas insensibles agrupan las perdidas mediante la piel y las del tracto respiratorio.

Pérdida insensible a través de la piel: Este tipo de pérdida ocurre en forma independiente de la sudoración, es decir prescindiendo de las glándulas sudoríparas, y se produce por mecanismo de difusión. El volumen diario promedio oscila alrededor de 300 a 400 ml/día. Se incrementa con el aumento de la temperatura y la disminución de la humedad del ambiente. Este tipo de pérdidas es regulado por el colesterol contenido en la capa córnea que constituye una barrera protectora contra la excesiva difusión acuosa. Ante la pérdida de esta capa, el incremento de pérdida acuosa por difusión a través de la piel se incrementa significativamente alcanzando valores de hasta diez veces el valor normal. Es por esta razón que pacientes con extensas quemaduras pueden perder hasta 5 litros de agua diarios o más por este medio.

Pérdida insensible a través del tracto respiratorio: Este tipo de pérdida se encuentra relaciona-

do con la presión de vapor de aire. El aire que ingresa al tracto respiratorio posee una presión de vapor de aire muy baja. Una vez en el tracto respiratorio, el aire se humidifica a una presión superior (\cong 47 mmHg) respecto a la presión que posee previo al ingreso. Dicho proceso de humidificación “consume” agua para alcanzar el valor referido. El volumen de agua utilizado en este proceso se encuentra entre 300 a 400 ml por día.

Pérdida por sudor: En término medio, el volumen de agua perdido por sudoración se encuentra alrededor de 100 ml por día, si bien dicho volumen puede ser extremadamente variable en base a la temperatura ambiental y actividad física. En casos de actividad física intensa en ambientes cálidos puede perderse hasta 2000 ml por hora, dando cuenta de la inmensa plasticidad de este sistema.

Pérdida por heces: El volumen eliminado diariamente por las heces es de alrededor de 100 ml por día, hasta varios litros diarios en casos de diarrea profusa como el caso de la diarrea por Cólera.

Pérdida por orina: Las pérdidas por orina se encuentra finamente regulada por múltiples mecanismos. El volumen urinario o diuresis, puede ser tan bajo como 500 ml/día en personas intensamente deshidratadas (situación de máxima concentración urinaria y alta secreción de ADH) hasta volúmenes cercanos a 20 litros/día en caso de ingesta copiosa como en la potomanía (situación de máxima dilución urinaria y liberación de ADH ausente). Las principales variables que forman parte de esta regulación son la osmolaridad plasmática, la función de los

Tabla 7.4: Balance hídrico diario. Se especifican las ganancias y pérdidas discriminadas por su origen.

Fuente	Volumen (ml)
Ganancia	
• Ingesta vía oral	2000
• Proveniente del metabolismo	500
Total	2.500
Pérdidas	
• Pérdidas insensibles por piel	400
• Pérdidas insensibles por tracto respiratorio	400
• Pérdidas por sudor	100
• Pérdidas por heces	100
• Pérdidas por orina	1500
Total	2.500

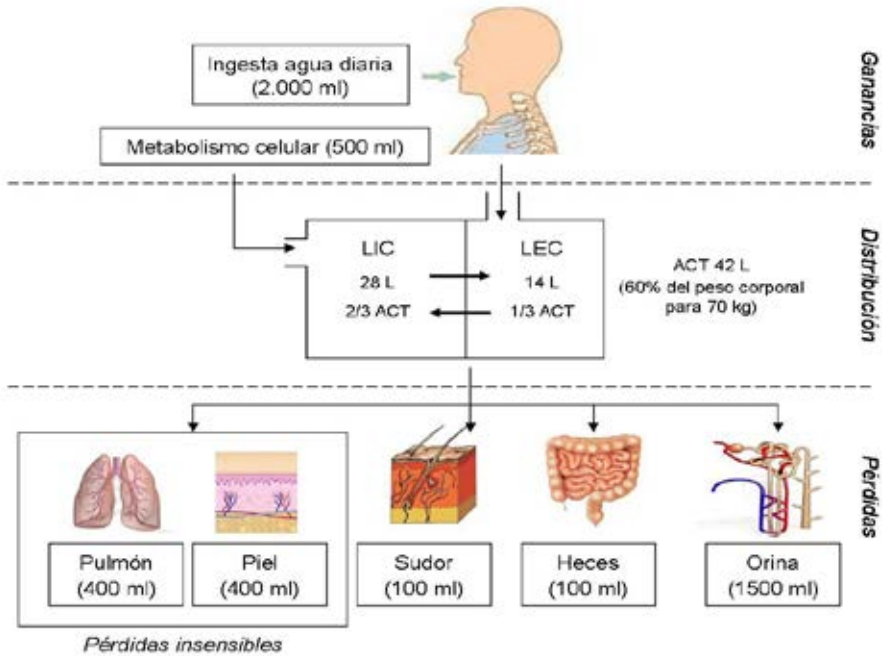


Figura 7.3: Representación esquemática del balance hídrico.

osmorreceptores, la liberación de ADH y la hiperosmolaridad intersticial medular renal.

Así, el balance hídrico resulta de la diferencia entre las ganancias y pérdidas de agua, el cual en situaciones normales es neutro (Tabla 7.4).

El nexo entre el ingreso y el egreso de agua, como variables constitutivas del balance hídrico, lo constituye su distribución en los compartimentos corporales (Figura 7.3).

Excreción de orina

La capacidad renal de generar orina hiperosmótica es un determinante mayor de la adaptación del organismo frente a situaciones de privación de agua. El riñón puede producir orina con una concentración osmolar cercana a 1200 mOsm/l, esto es cuatro veces mayor a la osmolaridad plasmática. Este valor es un punto trascendental para explicar la conservación

acuosa. Una dieta típica occidental aporta alrededor de 600 miliosmoles (urea, sulfato, fosfatos y otros productos de desecho) que deben ser excretados a través de la orina. El volumen de orina necesario para excretar tales productos depende de la osmolaridad intersticial medular. Partiendo del concepto que:

$$\text{Osm} = \frac{[\text{solutos (osmoles)}]}{\text{volumen de solvente (ml)}}$$

y considerando que Osm (osmolaridad) es la Osm urinaria, los osmoles están representados por la carga de solutos aportados por la dieta y el volumen de solvente es el volumen urinario o diuresis. De este modo puede calcularse el volumen de orina necesario para excretar los 600 miliosmoles aportados por la dieta en presencia de un intersticio medular renal concentrado en forma máxima, es decir, con ADH liberada en su mayor expresión (véase más adelante).

$$\text{Volumen de solvente} = \frac{[\text{solutos (osmoles)}]}{\text{Osm}} \cong \text{Diuresis} = \frac{\text{milioosmoles de dieta}}{\text{osmolaridad medular renal}}$$

Asignando los valores correspondientes a la última ecuación resulta:

$$\text{Diuresis (litros/día)} = \frac{600 \text{ miliosmoles /día}}{1200 \text{ miliosmoles /litro}} = 0.5 \text{ litros/día}$$

El valor 0.5 litros/día es el mínimo volumen urinario diario posible y se denomina **pérdida obligada de agua**. Dicho volumen corresponde a la máxima capacidad de concentración urinaria. La excreción de una orina concentrada en forma máxima requiere la coexistencia de un intersticio medular renal hiperosmótico y la presencia de altos niveles de ADH.

Intersticio medular hiperosmótico

La generación de un intersticio medular hiperosmótico es posible debido a la existencia de tres procesos que, actuando simultáneamente, llevan a cabo dicho objetivo: 1) el sistema multiplicador de contracorriente, 2) la cinética de transporte de la urea a lo largo del nefrón y 3) la cinética hidroelectrolítica del túbulo distal y túbulos colectores. El mantenimiento de la hiperosmolaridad medular es posible por un sistema intercambiador de contracorriente.

Sistema multiplicador de contracorriente

La osmolaridad de los líquidos corporales es cercana a 300 mOsm/l en prácticamente todos los compartimentos, similar a la osmolaridad plasmática. La médula renal es una clara excepción ya que puede alcanzar valores cercanos a 1.200 mOsm/l. Este valor es consecuencia de la capacidad renal para acumular una gran cantidad de solutos en relación a una proporción significativamente menor de agua. Esto es llevado a cabo por la peculiar anatomía y fisiología del sistema tubular, en particular el asa de Henle, y mantenido por un adecuado balance de agua y solutos entre la médula y los vasos sanguíneos.

El rasgo característico del asa de Henle es la asimetría en la permeabilidad al agua y los solutos en sus ramas descendente y ascendente (Tabla 7.5).

La rama descendente del asa de Henle posee una baja permeabilidad para los solutos, carece de mecanismos para el transporte activo de los mismos pero es altamente permeable al agua. Por esta razón, a medida que el líquido luminal de la rama descendente progresa hacia la médula hipertónica, se reabsorbe agua por gradiente osmótico alcanzando el mismo valor que la osmolaridad medular intersticial.

La rama ascendente delgada, a pesar de la similitud estructural con la rama descendente, posee características de transporte y permeabilidad completamente distintas ya que es impermeable al agua pero muestra una mayor permeabilidad al cloro, sodio y a la urea; sin embargo comparte la ausencia de transporte iónico activo. El líquido que progresa por este sector experimenta una difusión pasiva de sodio y cloro hacia el intersticio favorecido por su gradiente de concentración. Si bien la urea difunde pasivamente desde el intersticio hacia la luz tubular, la mayor permeabilidad del cloro y sodio con respecto a la urea hace que el número de moles de cloro y sodio que abandonan la luz excede al número de moles de urea que ingresan a ella. El volumen del líquido tubular

Tabla 7.5: Características de permeabilidad y transporte iónico de los diferentes segmentos constitutivos del sistema tubular.

Segmento tubular	Transporte activo de ClNa	Permeabilidad		
		H ₂ O	ClNa	Urea
<i>Túbulo contorneado proximal</i>	++	++	+	+
<i>Rama descendente del asa de Henle</i>	0	++	+	+
<i>Rama ascendente fina del asa de Henle</i>	0	0	++	+
<i>Rama ascendente gruesa del asa de Henle</i>	++	0	0	0
<i>Túbulo contorneado distal</i>	+	+ ADH	0	0
<i>Túbulo colector cortical</i>	+	+ ADH	0	0
<i>Túbulo colector medular interno</i>	+	+ ADH	0	++ ADH

que asciende por este segmento no experimenta modificaciones significativas en virtud de la baja permeabilidad al agua. Así, con la pérdida neta de soluto y sin cambios significativos en el volumen del líquido tubular, la osmolaridad del líquido tubular en el segmento ascendente delgado cae ligeramente respecto a la del líquido intersticial peritubular.

La rama ascendente gruesa es impermeable al agua, sodio, cloro y urea pero, a diferencia del resto del asa, posee mecanismos de transporte activo para el cloro y sodio. Este mecanismo activo presente en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle se encuentra representado por el cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$. La base del mismo radica en la constancia de la baja concentración de sodio intracelular que permite el ingreso de sodio desde el líquido tubular al LIC de la célula tubular, esta baja concentración es mantenida por la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$. El ingreso de sodio a la célula se encuentra acoplado al ingreso de un ión potasio y dos iones cloro mediante el mecanismo conocido como cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ sensible a bumetanida (NKCC2). Si bien este mecanismo es electroneuro, en este segmento

se genera una diferencia de potencial transepitelial alrededor de $+10 \text{ mV}$ (luz positiva). Esta generación de potencial transepitelial es secundaria a la retrodifusión que experimenta el potasio hacia la luz tubular mediante canales apicales de potasio (ROMK, renal outer medullary K^+). Este potencial permite la reabsorción de sodio por vía paracelular (Figura 7.4).

Este mecanismo activo es capaz de establecer un gradiente de concentración entre el lumen tubular y el líquido intersticial cercano a 200 mosmoles. Debido a la baja permeabilidad al agua, los solutos transportados activamente hacia el intersticio no son acompañados por un flujo osmótico de agua. Así, la combinación de baja permeabilidad al agua y a la urea junto a la reabsorción activa de cloro y sodio determina que en el segmento ascendente grueso la osmolaridad descienda tanto como la concentración de sodio y cloro, esto es a valores que se encuentran por debajo del líquido peritubular circundante.

Estas características particulares de cada segmento del asa de Henle posibilita la generación de un intersticio medular hiperosmótico. Para facilitar la comprensión de este proceso y a fines netamente aclaratorios, dividiremos al sistema general en fases, indicando que en realidad, cada una de ellas no operan de modo secuencial sino en forma simultánea (Figura 7.5).

Fase A: Comenzaremos considerando un sistema homólogo al asa de Henle en el que circula un fluido tubular isoosmolar respecto al plasma en presencia de un intersticio también isoosmolar. En este sistema, el equilibrio se alcanza instantáneamente debido a la ausencia del establecimiento de un gradiente osmótico, de modo tal que el fluido ingresa y egresa con la misma osmolaridad.

Fase B: Consideramos ahora la presencia del cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en la porción gruesa de la rama ascendente, que es impermeable al agua. Dicho mecanismo impulsa activamente soluto desde el lumen tubular hacia el intersticio en contra de su gradiente de concentración. Esto trae aparejado dos modificaciones: 1) disminución de la concentración osmolar del líquido tubular, debido a que el flujo de soluto no es acompañado de un volu-

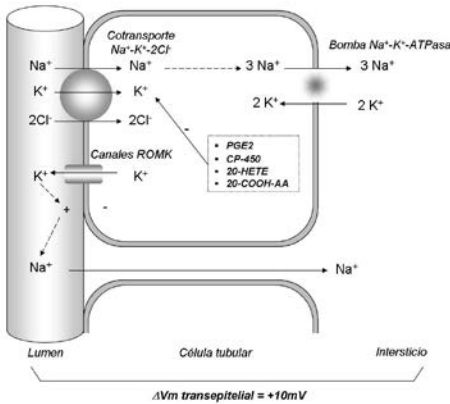


Figura 7.4: Mecanismo de cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ en el segmento ascendente grueso del asa de Henle. El ingreso es posibilitado por la diferencia de concentración de sodio secundario a la constancia de la baja concentración de este catión en el LIC. Este transporte es acompañado por un catión potasio y dos aniones cloro. Si bien este transporte es electroneuro, la retrodifusión pasiva del potasio hacia el lumen por el canal ROMK genera un potencial transmembrana de 10 mV (luz positiva). Este mecanismo es inhibido por diferentes metabolitos. Para mayor detalle véase el texto. *Gráfico original del autor.*

men proporcional de agua y 2) incremento de la osmolaridad intersticial por ganancia neta de soluto sin modificación del volumen acuoso. Estos eventos descriptos generan un gradiente de concentración cuya magnitud no puede superar los 200 mOsm/l debido a la retrodifusión paracelular de iones, consecuencia de un gradiente eléctrico generado por el paso de potasio desde la célula tubular al lumen. Así, la osmolaridad intersticial alcanza un máximo de 400 mOsm/l por este sólo mecanismo.

Fase C: Una vez creado el intersticio hiperosmótico respecto al fluido del asa descendente, se genera un gradiente de presión osmótica que favorece el paso de agua desde el lumen del asa descendente al intersticio. Esta difusión acuosa es posible por la alta permeabilidad al agua en este segmento. Debido a la baja permeabilidad a los solutos, el flujo acuoso rápidamente llega al equilibrio osmótico alcanzando una concentración osmolar intratubular de 400 mOsm/l, la misma existente en el intersticio.

Fase D: El ingreso al asa descendente de nuevo fluido isoosmótico respecto al plasma provoca que el fluido hiperosmótico formado en dicha porción (400 mOsm/l) ingrese a la

rama ascendente (donde la osmolaridad es de 200 mOsm/l) ofreciendo una mayor cantidad de solutos respecto al preexistente. Esta fase es crucial para lograr una concentración osmolar mayor a la que la porción gruesa de la rama ascendente puede generar por sí sola.

Fase E: Esto permite que el cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ bombee nuevamente soluto hacia el intersticio hasta alcanzar nuevamente un gradiente de 200 mOsm/l, límite posible alcanzado por este mecanismo como se explicó anteriormente. Para alcanzar dicho valor, este sistema activo de transporte debe sacar 100 mOsm, de modo tal que el intersticio incrementa su osmolaridad de 400 mOsm a 500 mOsm y el líquido tubular desciende de 400 mOsm a 300 mOsm. La diferencia final (500 mOsm intersticial – 300 mOsm tubular) explica el gradiente de 200 mOsm/l referido.

El incremento de la osmolaridad intersticial repite lo explicado en la fase C estableciendo osmolaridades progresivamente crecientes. Cada “vuelta del sistema” resulta en mayor confinamiento medular de solutos gracias al cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ y genera de esta forma un intersticio medular con una osmolaridad aproximada a 1200 mOsm/l.

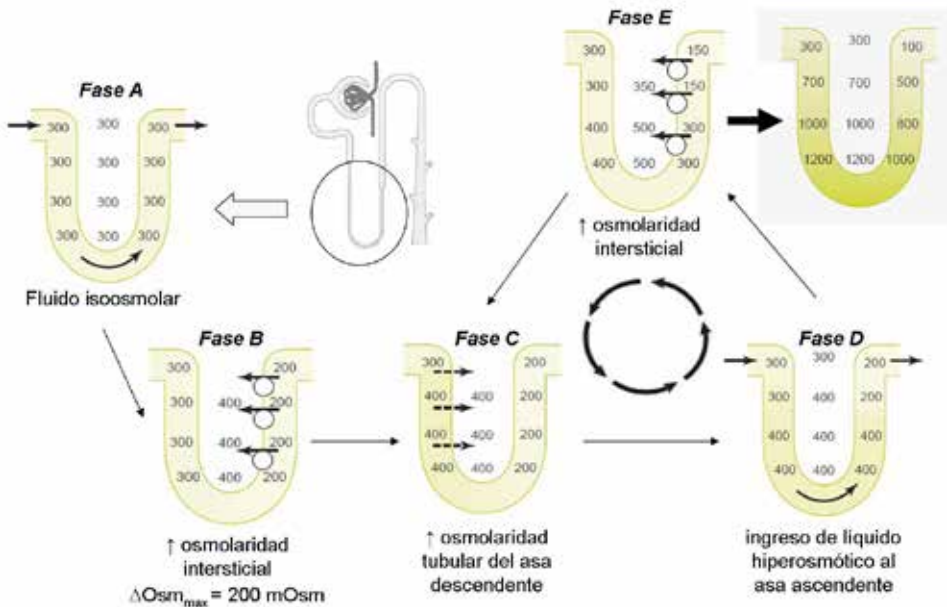


Figura 7.5: Mecanismo multiplicador de contracorriente. El sistema se divide en fases sucesivas a fines meramente prácticos. Para la descripción de cada una de ellas remitirse al texto.

La fase D, como ya se mencionó, es el punto clave que permite alcanzar dicho valor debido a que en forma repetida entrega un líquido de osmolaridad progresivamente creciente, permitiendo al cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ de la porción gruesa de la rama ascendente superar la capacidad de generar el máximo gradiente de 200 mOsm/L si las ramas descendente y ascendente no estuvieran conectadas por la horquilla. La disposición en paralelo pero sin conexión entre las ramas constituye un sistema **intercambiador de contracorriente** en el cual el flujo circula paralelo a, en contra de, y en íntima proximidad a otro flujo durante un cierto tiempo. Esta disposición permite que el sistema pueda mantener un gradiente casi constante entre ellos a lo largo de su recorrido. A medida que el flujo progresa por mayor longitud y con menor velocidad de movimiento, la tasa de transferencia será mayor. Así, si consideramos la transferencia de masa de una cierta cantidad de soluto por una cantidad determinada de solvente, la velocidad de la disolución debe ser la misma en las dos corrientes.

La conexión de las dos ramas por la horquilla permite alcanzar concentraciones osmolares progresivamente mayores como se explicó anteriormente. Por esta razón, este sistema intercambiador de contracorriente, en donde las ramas están conectadas en un extremo se denomina sistema **multiplicador de contracorriente**.

Cinética de transporte de la urea a lo largo del nefrón

La urea, producto de desecho del catabolismo aminoacídico, contribuye hasta un 50% de la hiperosmolaridad medular intersticial. Bajo circunstancias normales, casi el 50% de la urea filtrada es excretada dependiendo de su concentración plasmática y de la velocidad de filtración glomerular. A nivel del túbulo contorneado proximal, un 50% de la urea filtrada es reabsorbida. Debido a que la velocidad de reabsorción de la urea es menor que la del agua, la concentración intratubular de urea se incrementa. Dicha concentración sigue aumentando conforme el fluido tubular ingresa a la rama descendente del asa de Henle. Dicho aumento obedece a la reabsorción de agua a

una velocidad significativamente mayor a la de la urea y a la difusión de urea desde el intersticio hacia el lumen, factor que continúa a nivel de la horquilla del asa. En presencia de altos niveles de ADH, la concentración de urea sigue incrementándose a medida que el fluido tubular fluye por la porción gruesa de la rama ascendente, túbulo contorneado distal y túbulo colector cortical. Esto es debido a que dichos segmentos son impermeables a la urea y, excepto la porción gruesa del asa ascendente, permeables al agua en presencia de ADH. Cuando el fluido ingresa al túbulo colector medular interno continúa la reabsorción de agua ocasionando un incremento adicional de urea. Dicho incremento genera un gradiente de concentración que favorece la difusión de urea hacia el intersticio medular, difusión que se lleva a cabo por los transportadores específicos de urea. Existen dos tipos de transportadores de urea: 1) los UT que operan en forma independiente de las concentraciones plasmáticas de ADH y 2) los UT-AI (VRTU) que solo permiten el paso de urea en presencia de ADH. La reabsorción proporcional de urea y agua hacia el intersticio mantiene una alta concentración de urea en el fluido tubular y en la orina incluso ante la persistente reabsorción. Este mecanismo explica por qué la alta ingesta de proteínas permite una mayor capacidad de concentración urinaria y por qué la malnutrición se asocia a un déficit de dicha capacidad. Así, existe un reciclaje de la urea que se realiza sólo a nivel de la médula interna (Figura 7.6).

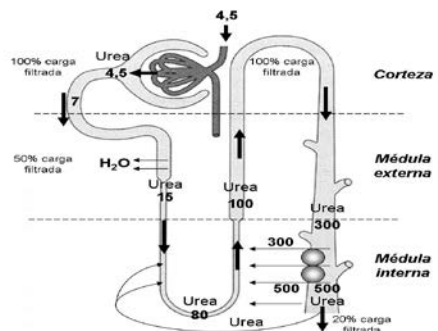


Figura 7.6: Contribución de la urea en la formación del intersticio medular hiperosmótico. Para mayor detalle véase el texto.

Cinética hidroelectrolítica del túbulo distal y túbulos colectores

La presencia del cotransportador $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ en el túbulo distal asociado a una baja permeabilidad al agua conduce a la formación de un líquido hipotónico (difusión de soluto significativamente mayor al agua). A nivel del túbulo colector cortical y en presencia de altos niveles de ADH, el epitelio se torna altamente permeable al agua favoreciendo una intensa reabsorción de la misma hacia el intersticio desde donde es rápidamente removida por el alto flujo de los capilares peritubulares. El hecho que un gran volumen acuoso es reabsorbido a nivel de la corteza en vez de la médula, ayuda a preservar la alta osmolaridad intersticial medular. Cuando el fluido tubular ingresa al túbulo colector medular experimenta una reabsorción de agua adicional pero de menor cuantía de la que se produce en el túbulo colector cortical; dicho volumen acuoso es removido por los vasos rectos evitando de esa manera la dilución del intersticio y preservando así la diferencia del gradiente osmótico necesario para la reabsorción acuosa.

Sistema intercambiador de contracorriente

La constancia de la hiperosmolaridad del intersticio medular depende de la existencia de los vasos rectos. Estas estructuras vasculares poseen características particulares que permiten lograr dicho objetivo: 1) exhiben una alta permeabilidad a los solutos, excepto a las proteínas, 2) poseen una forma en U y 3) la velocidad de flujo es lenta. Los vasos rectos ingresan y egresan de la médula por la unión córtico-medular. Conforme progresan hacia la médula experimentan pérdida de agua y ganancia de solutos; la primera debido a la existencia de un gradiente osmótico y la segunda debido a la presencia de un gradiente de concentración. Dichos flujos se ven facilitados por la alta permeabilidad capilar que permite un rápido equilibrio de agua y solutos entre el plasma e intersticio y por la baja velocidad del flujo. Cuando la sangre alcanza la punta de los vasos rectos poseen una concentración de 1200 mOsm/l igualando a la del intersticio. Al ascender, el plasma gana nuevamente

agua y pierde solutos por procesos inversos a los señalados en la fase de descenso, provocando una osmolaridad plasmática cada vez más diluida. La particular forma en U de los vasos rectos determina que la sangre que ingresa en la médula se encuentre en íntimo contacto con la que egresa de la zona permitiendo intercambio de grandes cantidades de agua y solutos. Así, en condiciones normales, los vasos rectos drenan la misma cantidad de agua y solutos que absorben en los túbulos medulares y mantiene de esa manera la elevada concentración de solutos generada por el mecanismo multiplicador de contracorriente. Por esta razón los vasos rectos son denominados *intercambiadores de contracorriente*. La sangre que egresa de la médula exhibe una ligera hiperosmolaridad, alrededor de 325 mOsm/l, ya que el mecanismo intercambiador de contracorriente no es 100% eficaz. Debido a dicha razón, el lavaje de solutos medulares es directamente proporcional al flujo sanguíneo de los vasos rectos que es muy inferior al de la corteza. Así, situaciones que conduzcan a un incremento del flujo sanguíneo medular, tales como agentes vasodilatadores o incrementos de la presión de perfusión renal, intercambian mayor cantidad de agua y solutos y “lavarían” el intersticio medular renal en detrimento de la capacidad de concentración urinaria. El flujo sanguíneo medular se encuentra regulado, en parte, por células contráctiles pericapilares de los vasos rectos descendentes que son sensibles a la acción de la ADH y, posiblemente, a otros agentes humorales y al sistema nervioso simpático.

•Niveles plasmáticos de ADH

La existencia de un intersticio medular renal hiperosmolar no es suficiente para asegurar una reabsorción de agua que genere orina concentrada. Esto es debido a que la hiperosmolaridad intersticial genera un gradiente osmolar que impulsa el pasaje de agua desde el lumen del túbulo colector medular interno hacia el intersticio medular renal, pero es necesario que el epitelio del túbulo sea permeable al agua. La permeabilidad de dicha estructura es dependiente de la presencia de ADH. La concentración plasmática de ADH depende,

entre otras variables, de la osmolaridad sérica (ver más adelante “regulación de la liberación de ADH”).

Activación del reflejo

La osmolaridad del LEC es detectada mediante osmorreceptores estableciendo un sistema de retroalimentación osmorreceptores-ADH que opera secuencialmente de la siguiente manera:

Incremento de la osmolaridad plasmática → activación de osmorreceptores → liberación de ADH → incremento en la reabsorción de agua → disminución de la osmolaridad plasmática → normalización de la osmolaridad del LEC.

El incremento de la osmolaridad plasmática (por aumento de solutos, principalmente sodio, ó por disminución de agua) induce una modificación conformacional en estructuras nerviosas localizadas en el hipotálamo anterior denominadas osmorreceptores. Los osmorreceptores son células sensibles a cambios en la osmolaridad extracelular localizadas en la vecindad de la *región ántero-ventral del tercer ventrículo* (AV3V) y del núcleo supraóptico. En la porción superior de la región AV3V se encuentra el *órgano subfornical* y en la parte inferior el *organum vasculosum* de la *lamina terminalis*. Entre estas dos estructuras se encuentra el *núcleo preóptico medio* el cual posee múltiples conexiones nerviosas con los mismos, con el núcleo supraóptico y con los centros nerviosos de control cerebral y medular de la presión arterial. Tanto el *órgano subfornical* como el *organum vasculosum* de la *lamina terminalis* carecen de barrera hemato-encefálica, característica que les permite responder rápidamente a los cambios de osmolaridad del LEC, ejerciendo un poderoso control en la liberación de ADH y en el mecanismo de la sed.

Los osmorreceptores experimentan un engorgamiento secundario al incremento de la osmolaridad plasmática por la generación de un gradiente de presión osmótica de transmembrana. De esta manera, el volumen del osmorreceptor disminuye debido al flujo de agua hasta equiparar la osmolaridad a ambos lados de la membrana. El cambio conformacional estimula la frecuencia de descarga nerviosa de

los osmorreceptores hacia los núcleos supraóptico y paraventricular.

Síntesis de ADH

En el pericarion de las neuronas magnocelulares de dichos núcleos se sintetiza la ADH y la oxitocina. Algunas de estas neuronas sintetizan oxitocina y otras ADH y en los dos núcleos se identifican ambas neuronas. Cerca de un 85% de la ADH sintetizada tiene lugar en el núcleo supraóptico y el 15% restante en el núcleo paraventricular.

La ADH es un nonapéptido (que difiere de la oxitocina solo por dos aminoácidos en posición 3 y 8) con un anillo disulfuro en un extremo formado por dos aminoácidos de cisteína (NH_2 -Cis-Tir-Fen-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-Gli-COOH). De esta manera, la ADH (y la oxitocina) resulta en un péptido constituido por una porción cíclica de 6 aminoácidos y una porción C-terminal conformada por 3 aminoácidos (Figura 7.7).

La ADH es sintetizada a partir de una molécula precursora de mayor tamaño conocida como pre-prohormona (Figura 7.8). Esta estructura se origina a partir del gen ADH-NP II, localizado en el cromosoma 20p13; en él se encuentran codificadas las secuencias peptídicas correspondientes a la ADH, la neurofina II, la copeptina y el péptido señal. La síntesis de la pre-prohormona se realiza en los ribosomas del pericarion neuronal, posteriormente es sometida a la acción de una endopeptidasa la cual produce el clivaje en los sitios (-1) - 1, 12 - 13 y 106 - 107 de la secuencia peptídica ocasionando la escisión del péptido señal. De esta manera, la pre-prohormona se convierte en pro-hormona. Ésta última es sometida en el retículo endoplasmático rugoso a la acción de una exopeptidasa con remoción de los aminoácidos 11, 12 y 106 y mediante pliegue y dimerización se origina la neurofina, la copeptina y la ADH con liberación de arginina. La neurofina II tiene una estructura compleja con numerosos enlaces disulfuro; la posible función sería estabilizar la hormona dentro del gránulo secretor como también favorecer el transporte axónico de la hormona. La copeptina es un glucopéptido ácido de 39 aminoácidos, con estructura circular y peso

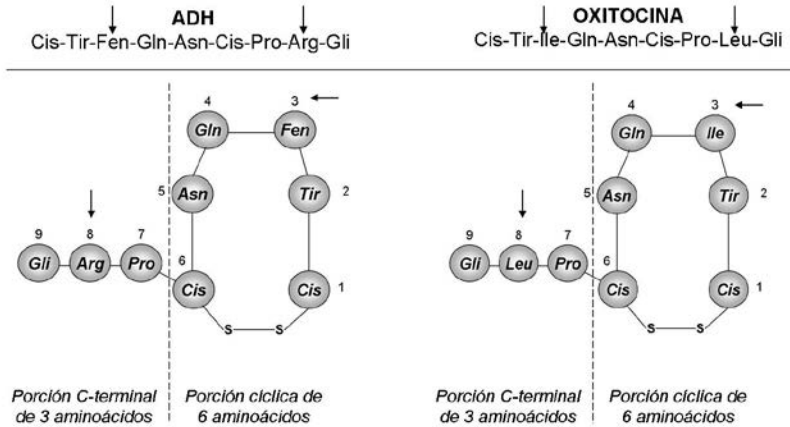


Figura 7: Estructuras esquemáticas de las hormonas ADH y oxitocina. Ambas hormonas poseen 8 aminoácidos y difieren en aquellos localizados en posición 3 y 8. Los aminoácidos se encuentran dispuestos en una porción cíclica de 6 aminoácidos debido a la existencia de un puente disulfuro entre dos cisteínas y una porción C-terminal conformada por 3 aminoácidos.

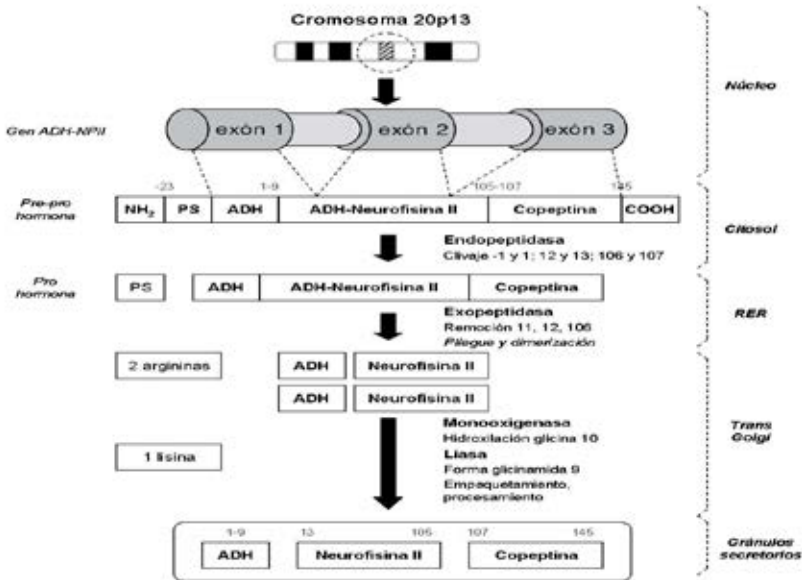


Figura 7.8: Síntesis de la ADH. Se muestran los pasos secuenciales implícitos en la traducción, transcripción, procesos enzimáticos y empaquetamiento de la ADH, neurofina II y coceptina. Véase el texto para detalles.

molecular de 5 kDa, proveniente de la porción C-terminal de la prohormona y tiene un papel primordial en el procesamiento intracelular de la prohormona. En el aparato de Golgi es sometida a la acción secuencial de la monooxigenasa con hidroxilación de la glicina 10 y la liasa con formación de la glicinamida 9. Este

proceso se acompaña con la liberación de lisina y con el empaquetamiento de la ADH, neurofina II y coceptina en gránulos secretorios

Posteriormente, dichos gránulos son transportados por flujo axoplásmico hacia las terminaciones nerviosas de la neurohipófisis (hipófisis posterior) a una velocidad de 2 a 3 mm/

hora, donde se almacenan en los corpúsculos de Herring o botones axónicos terminales y no terminales (este almacenamiento permite el máximo efecto antidiurético durante 7 a 10 días). La reserva de ADH en la neurohipófisis posibilita una respuesta ultra rápida frente a cambios de la osmolaridad plasmática, en tanto, la síntesis hipotalámica de nueva ADH permite mantener la reserva neurohipofisaria de dicha hormona. La liberación de la ADH almacenada en la neurohipófisis se produce por la llegada del potencial de acción proveniente de los núcleos hipotalámicos; éste despolariza la membrana del terminal con ingreso de sodio y la consiguiente apertura de los canales de calcio voltaje-dependiente. Dicho influjo de calcio constituye el estímulo para la exocitosis vesicular. La estimulación eléctrica de la neurohipófisis es producida por las neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y para ventricular, estructuras que generan y conducen potenciales de acción hacia la hipófisis posterior. La estimulación de las neuronas que secretan ADH exhiben un incremento constante tanto en la velocidad como en el ritmo de generación de impulsos eléctricos, continuados en un patrón duradero de descarga fásica. Este tipo de patrón se caracteriza por alternancia entre descarga de alta frecuencia con períodos de quiescencia eléctrica.

La ADH también es detectada en neuronas paraventriculares que se proyectan hacia el tallo encefálico y médula espinal (implicadas posiblemente en el control cardiovascular), en células gonadales y de la corteza suprarrenal.

Debido a su inestabilidad, baja concentración plasmática y su considerable asociación con las plaquetas, la medición de la ADH es técnicamente dificultosa y aún no existen métodos confiables disponibles. Una alternativa potencial para la cuantificación de la liberación de la ADH es la determinación directa de la concentración plasmática de **copeptina**. Este compuesto glucopeptídico de 39 aminoácidos de función desconocida es derivado del mismo precursor peptídico de la ADH y es liberado en cantidades equimolares junto a la ADH. En contraste con la ADH, la copeptina es altamente estable fuera del organismo, ha mostrado ser un excelente correlativo de la ADH en

pacientes críticos y refleja cambios de volumen y osmolaridad en sujetos sanos.

Regulación de la liberación de ADH

La liberación de ADH responde a una amplia variedad de estímulos (Tabla 7.6). El incremento de la osmolaridad plasmática es un potente estímulo ya que cambios de sólo 1% de su valor es suficiente para estimular la liberación de dicha hormona. Con un valor de osmolaridad plasmática de 285 mOsm/l, la ADH se encuentra en los límites de la detección. Valores inferiores al referido se acompañan con ADH suprimida y, por ende, indetectable en plasma. Este estado se manifiesta clínicamente por la presencia de diuresis acuosa caracterizada por una osmolaridad urinaria menor a 100 mOsm/l, compatible con formación de orina diluida.

Mientras la existencia de un control osmótico para la liberación de ADH ha sido ampliamente reconocida, el desarrollo de nuevas técnicas ha permitido un mejor entendimiento de los factores que afectan el umbral para la liberación de esta hormona.

Variaciones individuales, factores genéticos y ambientales y la naturaleza del soluto que aporta el estímulo osmótico pueden afectar significativamente en la liberación de la ADH a través de la modificación de su umbral y/o sensibilidad de su receptor. Además del osmoreceptor hipotalámico, la secreción de ADH es también controlada por una vía anatómicamente diferente, la cual es responsable de la liberación no osmótica de ADH.

Así, tanto la disminución del volumen sanguíneo circulante como de la presión arterial, constituyen importantes estímulos para la liberación de ADH aunque de menor potencia respecto a los cambios de la osmolaridad sérica. Estos estímulos liberan ADH con modificaciones no menores al 10% del valor normal, comparados con sólo 1% de cambio necesario de la osmolaridad del LEC para lograr el mismo efecto. La liberación de ADH estimulada por reflejos cardiovasculares se encuentra representada por el reflejo barorreceptor y por los reflejos cardiopulmonares. Los receptores de baja presión (localizados en aurícula izquierda) y los receptores de alta presión (ubicados

en arterias carótida y aorta) comunicados con el hipotálamo a través de vías parasimpáticas, constituyen los receptores primarios. Los estímulos captados por estos receptores son vehiculizados por los nervios neumogástrico y glossofaríngeo hace el núcleo del tracto solitario desde donde se proyectan conexiones hacia los núcleos hipotalámicos para control de la síntesis y secreción de ADH. Así, ante la presencia de hemorragia, la liberación de ADH inducida por hipovolemia estimula la reabsorción de agua para incrementar el volumen sanguíneo y la presión arterial.

Además, muchas circunstancias en las cuales la ADH es liberada sin incremento en la osmolaridad plasmática, están asociadas a un incremento del tono simpático y, por lo tanto a una disminución concomitante del tono parasimpático aferente. Esta vía no osmótica de liberación de ADH involucra varias situaciones de estrés como dolor, alteraciones psíquicas, rápida disminución del gasto cardíaco, hipoxia, insuficiencia adrenal y otras causas.

La vida media en sangre para la ADH es de unos 10 minutos. Los niveles en sangre son de muy pocos picogramos/ml. Se metaboliza

Tabla 7.6: Causas más frecuentes de liberación no osmótica de ADH.

* Las prostaglandinas antagonizan la acción de la ADH inhibiendo la formación de AMPc que actúa como segundo mensajero de esta hormona. La síntesis de prostaglandinas, estimulada por la ADH, disminuye el incremento de AMPc inducido por la ADH, creando de esa manera un feedback negativo que limita la acción de la vasopresina. Además, la acción vasodilatadora de las prostaglandinas incrementa el flujo medular renal, situación que disminuye la hiperosmolaridad medular. Estas acciones de las prostaglandinas renales promueven la excreción de una orina más diluida.

Causas de estímulos responsables de la liberación no osmótica de ADH	
Liberación de ADH en respuesta a estímulos fisiológicos	
1 - Disminución del volumen circulante efectivo	<ul style="list-style-type: none"> • <i>LEC disminuido</i> • <i>Pérdidas sanguíneas</i> • <i>Hipoalbuminemia</i> • <i>Disminución del gasto cardíaco</i> • <i>Estado ascítico-edematoso y otros estados edematosos</i> • <i>Sme nefrótico</i> • <i>Inestabilidad cardiovascular</i> • <i>Deficiencia glucocorticoidea</i>
2 - Fiebre	
3 - Dolor	
4 - Estrés	
5 - Náuseas	
6 - Vómitos	
7 - Hipoxemia, hipoxia o ambas	
8 - Ejercicio	
Liberación de ADH frente a estímulos no fisiológicos	
1 - Estados post-operatorios	
2 - Neoplasias	
3 - Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • A través del incremento de la liberación de ADH (Nicotina, clofibrato, vincristina, ciclofosfamida, opiáceos, carbamacepina, clorpropamida, morfina, antidepresivos tricíclicos y agentes antineoplásicos) • A través de incremento de la acción renal de ADH (Tolbutamida, paracetamol, fenformina, indometacina, isoproterenol, metilxantinas y DAINes *)
4 - Infecciones intratorácicas	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis • Infecciones no tuberculosas (Aspergilosis cavitaria, neumonías virales por adenovirus 7 y 12, neumonías bacterianas y neumonitis infecciosas crónicas)
5 - Desórdenes metabólicos (Ej: Porfirias)	

en hígado, riñón y cerebro y se excreta a razón de 34 ± 10 ng/día en mujeres y de 71 ± 46 ng/día para varones.

Receptores

Existen 3 tipos de receptores para la ADH denominados V1, V2 y V3.

Los receptores V1 poseen dos subtipos, los V1a (AVPR1A) y los V1b (AVPR1B). Los receptores V1a activan el sistema del fosfoinositol mediante la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato a inositol 1,4,5-trisfosfato y diacilglicerol, generando así un incremento de calcio iónico intracelular en músculo liso vascular, hígado, riñón, cerebro y la mayoría de los tejidos periféricos. Varios estudios han demostrado una amplia variedad de señalizaciones intracelulares asociada a la activación del receptor V1 incluyendo la activación de fosfolipasas A2, C y D y la acidificación intracelular mediante la activación del contrartransporte Na^+/H^+ .

El efecto estimulador sobre el músculo liso vascular explica el efecto vasopresor observado primeramente por Oliver y Schafer en el año 1985. Los receptores V1b activan también el sistema del fosfoinositol y, en consecuencia, el incremento de calcio iónico intracelular en la hipófisis y cerebro.

Los receptores V3 tienen como segundo mensajero el fosfoinositol y participan en la regulación de la liberación de ACTH.

Los receptores V2 (AVPR2) son expresados en las células principales del túbulo colector renal, si bien ha sido propuesta la existencia de sitios extrarrenales como el oído interno, en donde podría regular la presión hidráulica del sistema endolinfático. Los receptores V2 son codificados por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma X. Al igual que los demás receptores de la ADH, pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G. Son miembros típicos de los receptores rodopsina-like clase A y son considerados prototipos de los receptores asociados a la proteína G para los cuales pequeños péptidos y hormonas son ligandos endógenos.

Se encuentran constituidos por 7 dominios α -hélices transmembrana hidrofóbicos unidos por bucles alternantes intra y extracelulares,

con un dominio N-terminal extracelular y un dominio C-terminal citoplasmático (Figura 7.9). Todos los receptores de la ADH exhiben un alto grado de idéntica secuencia aminoacídica con 102 aminoácidos invariables entre los 370 a 420 aminoácidos que muestra este grupo de receptores (el receptor V2 posee 371 aminoácidos). Además, los receptores de la ADH (y de la oxitocina) muestran características estructurales distintivas de la mayoría de los receptores acoplados a la proteína G: 1) glicosilación de los residuos Asn presentes en los dominios extracelulares, 2) un puente disulfuro entre los dos residuos Cys altamente conservados (posición 124 y 205) en el segundo y tercer dominio extracelular y 3) dos residuos de Cys dentro del dominio C-terminal.

El tercer dominio intracelular (i3) está involucrado no solo en el acoplamiento de la proteína Gs (G- α -s) sino también con gC1qR, una potencial chaperona de los receptores acoplados a proteína G. En este dominio reside la principal función transduccional del receptor. El sitio de unión de la ADH al receptor se encuentra localizado en una estrecha hendidura delimitada por varios dominios transmembranas (II-VII) aproximadamente 15 Å (angstroms) de la superficie celular. Además de los residuos localizados en las regiones transmembranas, residuos localizados en dominios extracelulares también interactúan con la ADH. Ha sido demostrado que el triplete aminoacídico altamente conservado Asp-Arg-His del receptor V2 localizado en la región N-terminal del dominio i2 es necesario para una eficiente activación de la proteína Gs.

El receptor V2 es acoplado en forma secundaria a la proteína Gq (G- α -q) e incrementa la concentración citosólica de calcio aunque con mucha menor potencia.

Mecanismo de acción

La ADH regula el balance hídrico mediante el control de la permeabilidad acuosa del túbulo colector por dos mecanismos diferentes (a corto y largo plazo) en los que se encuentra involucrada la AQP2 (Figura 7.10). En el mecanismo a corto plazo, el incremento de la permeabilidad acuosa en las células del túbulo colector inducida por la ADH involucra la translocación de

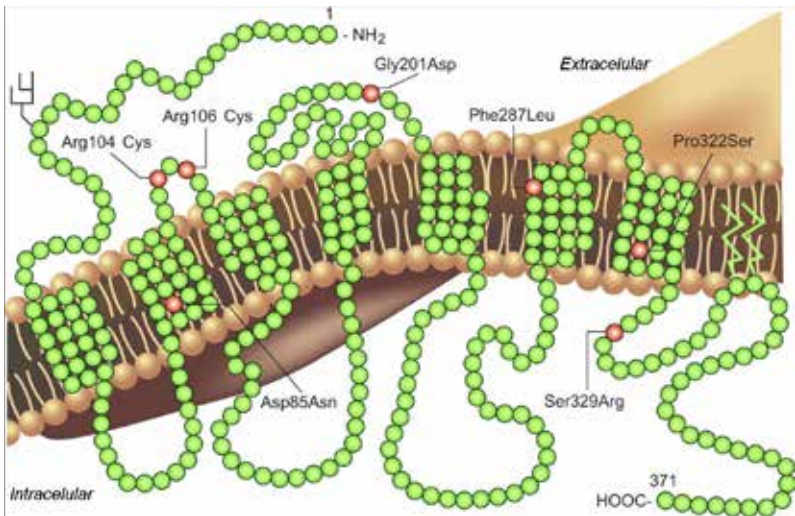


Figura 7.9: Representación esquemática del receptor V2 en donde se muestra los dominios intracelulares, transmembrana y extracelulares.

AQP2 desde las vesículas intracelulares hacia la membrana apical. La regulación a largo plazo involucra mecanismos que modifican la síntesis de las AQP2 que se expresan a nivel luminal y la expresión de las AQP3 y AQP4 basolaterales modulando de esta manera la respuesta aguda por cambio en el número de canales acuosos en la célula (Figura 7.10).

Mecanismo de acción a corto plazo

La ADH arriba a su sitio de acción proveniente del torrente sanguíneo de los capilares peritubulares del túbulo colector medular (TCM) y se une al receptor V2 localizado en la membrana basal de las células epiteliales tubulares correspondientes. Dicho receptor pertenece a la subfamilia de receptores acoplados a la proteína heterotrimérica ligada a GTP (proteína G) y su estimulación activa la proteína Gs (una variedad de la proteína G); la Gs interconvierte la forma inactiva GDP a la forma activa GTP; el receptor V2 cataliza el intercambio de GTP por el GDP unido en la subunidad α de la Gs. Esto causa la liberación de la subunidad α de la Gs conteniendo el GTP (α -GTP) el cual se une a la adenilato-ciclasa incrementando la producción de AMPc. La proteinquinasa A (PKA) es una proteína multimérica que es activada por el AMPc; en su estado inactivo se encuentra conformada

por dos subunidades catalíticas y dos subunidades regulatorias. El AMPc se une a las subunidades regulatorias las cuales se disocian de las subunidades catalíticas confiriéndole a estas últimas la actividad quinasa. La AQP2 contiene un sitio para la fosforilación por la PKA localizado en el extremo citoplasmático carboxiterminal (específicamente un residuo de serina localizado en la posición 256), esta acción ocasiona una respuesta evidente dentro del primer minuto tras la estimulación. Sin embargo, la fosforilación de la AQP2, localizada en vesículas citosólicas, no ocasiona modificación de la conductancia acuosa de dicha estructura; varios estudios publicados indican que la fosforilación de la AQP2 inducida por la PKA posee importante efecto en el tráfico intracelular de la acuaporina. La entrega coordinada de las vesículas que contienen AQP2 a la membrana apical depende de la translocación de las vesículas mediante elementos constitutivos del citoesqueleto; particularmente la red microtubular está involucrada en el verdadero proceso de inserción y en el reciclaje de los canales acuosos. Los microtúbulos son estructuras polares derivadas de centros de organización microtubular (COM) en los cuales sus extremos negativos se encuentran anclados y sus extremos positivos se proyectan a lo largo del citoplasma. En células polarizadas (como

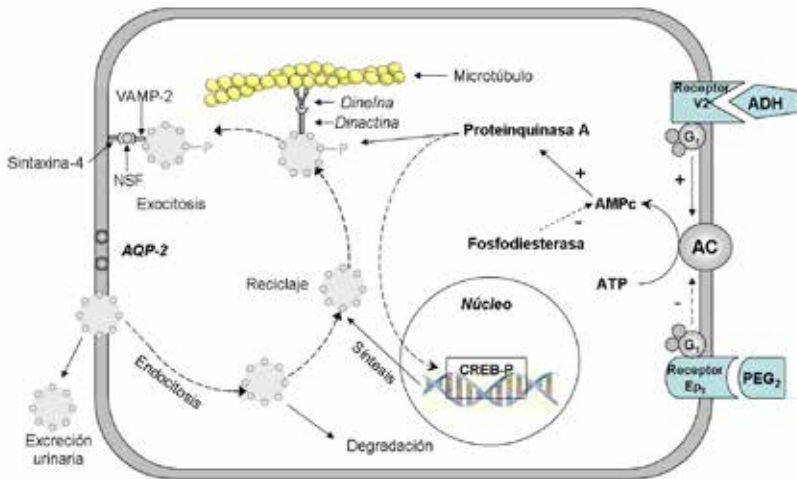


Figura 7.10: Mecanismos de acción de la ADH. Para mayor detalle refiérase al texto.

son las del túbulo colector) se encuentran varios COM en la región apical y las respectivas proyecciones de los extremos positivos de los microtúbulos anclados en los mismos se proyectan hacia las regiones latero-basales. Una proteína constitutiva de los microtúbulos, denominada dineína, es responsable del movimiento de las vesículas hacia la membrana plasmática apical. La interacción de la dineína con las vesículas que contienen AQP2 se establece mediante un complejo proteico denominado dinactina, complejo expresado en la superficie de dichas estructuras. El sector apical de las células del túbulo colector contienen una red terminal prominente constituidas por filamentos de actina, los cuales también se encuentran involucrados en la respuesta hidroosmótica. Los microfilamentos participan en los movimientos finales de las vesículas a través de la red terminal, su fusión con la membrana plasmática y la subsecuente endocitosis de los canales acuosos. La ADH por sí misma causa despolimerización de la actina, sugiriendo que la reorganización de la red terminal es una importante respuesta celular a la acción de la ADH. Existen determinadas proteínas expresadas tanto en las vesículas como en las membranas apicales target (o blanco) que pertenecen al grupo de las SNARE (derivado del acrónimo “soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor”) que

participan en la exocitosis de las AQP2 localizadas dentro de las vesículas. Una de estas proteínas localizada en la vesícula es la VAMP-2 (vesicle-associated membrane proteins) y otra localizada en la membrana apical es la sintaxina-4. La unión entre estas proteínas se realiza mediante la acción del NFS (N-ethylmaleimide-sensitive factor) permitiendo la fusión de ambas membranas y la consecuente exocitosis de AQP2.

Mecanismo de acción a largo plazo

La regulación a largo plazo de la permeabilidad hídrica del túbulo colector es un efecto condicionante y es consecuencia del aumento del número total de acuaporinas celulares. Este incremento a largo plazo se encuentra bajo regulación transcripcional de los genes de la AQP correspondientes en los cuales también se encuentra implicado el AMPc. Este compuesto incrementa los niveles de las subunidades catalíticas de la PKA en el núcleo celular ocasionando la fosforilación de un factor de transcripción denominado elemento de respuesta del AMPc ó CREB-P (“cAMP response element-binding protein”) en el sitio promotor del gen. La unión de estos factores incrementa la transcripción de los genes de acuaporinas resultando en síntesis de proteínas de las mismas y su posterior inter-nalización en vesículas intracelulares.

Una vez incrementado el número de acuaporinas insertadas tanto la membrana celular luminal como en la membrana basolateral, se encuentran las condiciones dadas para la reabsorción de agua desde el lumen tubular hipoosmótico (a través de las membranas luminal y basolateral) hacia el intersticio medular renal hiperosmótico. Dicha translocación acuosa es impulsada por el gradiente osmótico lumen-intersticio creado por el mecanismo de contracorriente. Una vez finalizado el estímulo de la ADH, las AQP2 vuelven a formar endosomas, cesa el incremento en la expresión de las acuaporinas basolaterales y la membrana vuelve a su estado original.

La ADH posee otras acciones intrarrenales más allá de la permeabilización acuosa del epi-

telio del túbulo colector. Entre ellas figura el incremento de la resistencia de los vasos rectos, acción que disminuye el flujo sanguíneo medular. El enlentecimiento del flujo medular evita el “lavado” del intersticio medular manteniendo de esa forma el gradiente osmótico para la reabsorción de agua. Otras acciones intrarrenales son la contracción de las células mesangiales con reducción de la tasa de filtración glomerular, estimulación del transporte activo de sodio a nivel de la porción gruesa del asa ascendente de Henle e incremento de la permeabilidad a la urea en el túbulo colector medular mediante la estimulación de los receptores UT-A1 y el UT-A3. Este conjunto de acciones favorecen el gradiente hiperosmolar córtico-medular y establecen así un mecanismo sinérgico con el

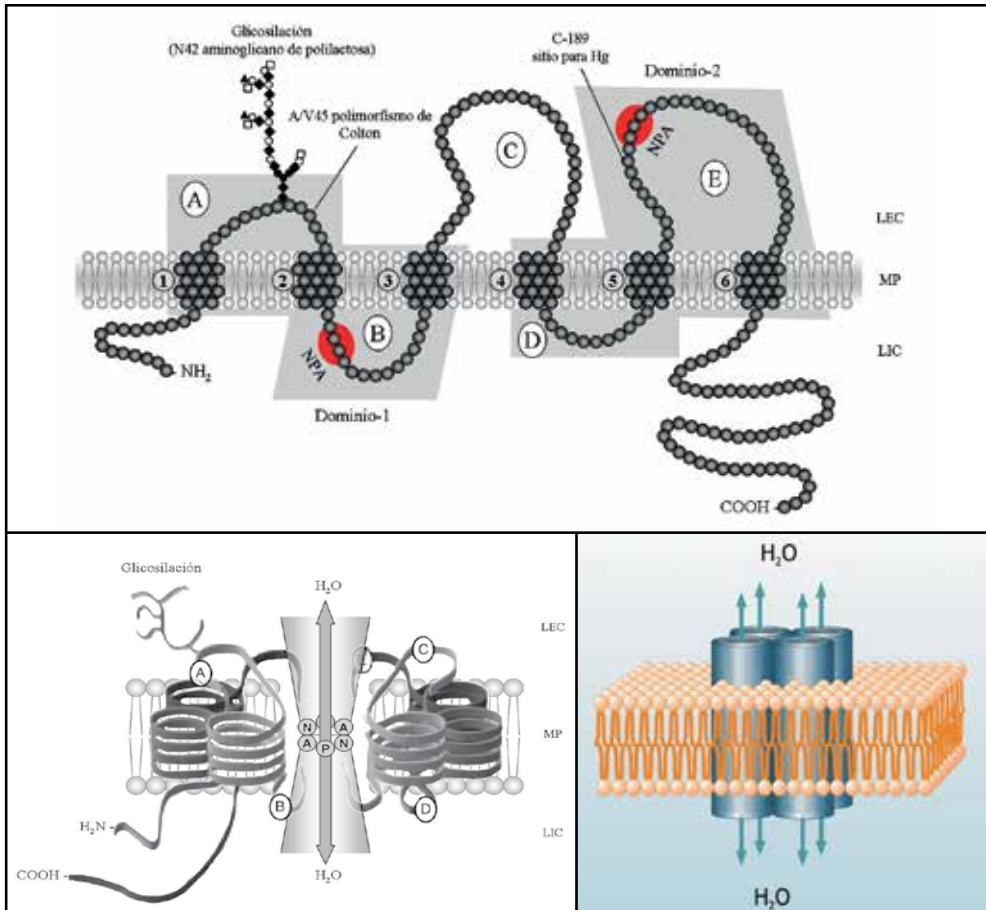


Figura 7.11: Características estructurales de las acuaporinas. En el panel superior se esquematiza los seis segmentos de estructura α -hélice con los dominios extra e intracelulares. En el panel inferior izquierdo se muestra la estructura de un monómero de acuaporina característicamente semejante a un reloj de arena. En el panel inferior derecho se representa la acuaporina homotetramérica.

incremento de la permeabilidad al agua del túbulo colector generada por la ADH. Además estimula la liberación renal de prostaglandina E₂, compuesto que limita su acción renal por inhibición de la adenilciclasa (Figura 7.10).

Estructuras de las acuaporinas

Las acuaporinas son estructuras proteicas homotetraméricas, altamente hidrofóbicas, localizadas en la membrana celular que permiten el paso de agua. Se encuentran constituidas por 250 a 300 aminoácidos y poseen una organización estructural típica organizadas en seis segmentos de estructura α -hélice (1-6) que atraviesan la membrana de lado a lado unidos por cinco lazos conectores (Figura 7.11). Tanto el lazo intracelular B como el extracelular E poseen característicamente el triplete asparagina-prolina-alanina (NPA). El lazo B y E se pliegan hacia la membrana con el objeto de conformar el poro acuoso de la proteína. Así la estructura resultante se asemeja a un reloj de arena ya que posee una zona central estrecha, zona en donde se contactan los tripletes NPA, que se ensancha progresivamente abriéndose a cada lado de la membrana. Cada acuaporina, por sí sola, forma un canal, pero en la membrana se ensamblan en forma de tetrámero, confiando de esta forma mayor estabilidad.

El paso de agua a través del canal acuoso es un proceso complejo. La zona más estrecha del canal, delimitado por la convergencia de dos residuos de asparagina, posee un diámetro de 3 Å en tanto que el diámetro de la molécula de agua es de 2,8 Å. Dentro del canal, las moléculas de agua establecen puentes de hidrógenos entre sí y con las paredes del canal. Conforme la molécula de agua se aproxima a la zona más estrecha del canal se produce una reorientación espacial molecular del agua estableciendo puentes de hidrógeno entre los átomos de oxígeno de la molécula de agua con los residuos de asparagina del canal. Esta reorientación es consecuencia de la intensa carga electrostática positiva de la zona del canal. La unión de la molécula de agua a las asparaginas obliga a la ruptura de los puentes de hidrógenos con las moléculas de agua vecinas. La imposibilidad de establecer puentes de hidrógeno con los aminoácidos hidrofóbicos constitutivos

del canal favorece la permeabilidad. A nivel de la mayor estrechez del canal se rompe la concatenación de puentes de hidrógeno existentes entre las moléculas de agua presentes en el poro, impidiendo el transporte de protones. La selectividad de la AQP al paso de agua y no de iones radica en el tamaño de los iones hidratados. Los iones en solución se encuentran rodeados de una capa de solvatación que incrementa su diámetro. Ninguna estructura de la AQP2 puede liberar al ión de la capa de solvatación haciendo imposible que pase a través de dicha estructura.

Distribución de las acuaporinas a nivel renal

Hasta la fecha se han identificado 13 tipos de acuaporinas en el mamífero y 12 variedades en el ser humano distribuidas en una gran cantidad de células del organismo (Tabla 7.7).

La AQP1 se encuentra expresada en la membrana apical y basolateral de las células constitutivas del epitelio del TCP y porción descendente del asa de Henle, así como en el endotelio de los vasa recta donde el agua es reabsorbida hacia la sangre. El rol funcional de la AQP1 fue demostrada en ratones knockout para esta AQP (ausencia de AQP1) que presentan poliuria e incapacidad de concentrar la orina acompañado de permeabilidad reducida al agua en el TCP y asa descendente ante la privación acuosa. La deshidratación consecutiva es debida al defecto en la concentración de la orina con incremento de la osmolaridad plasmática a 500 mOsm y disminución de la VFG mediante el balance túbulo-glomerular. La AQP2 está presente en las células principales del túbulo colector y es regulada por la ADH. Las AQP3 y AQP4 se expresan en la membrana basolateral de las células principales del túbulo colector. La AQP6 se encuentra en las células intercalares del túbulo colector en forma de vesículas intracelulares en donde colocaliza con la H⁺ATPasa, proteína participante en la acidificación urinaria. La AQP7 se encuentra localizada en el borde en cepillo de las células epiteliales del TCP junto a las AQP1. La AQP8 es la única expresada en la membrana nuclear de las células del TCP (Figura 7.12).

Tabla 7.7: Acuaporinas identificadas hasta la fecha.
Se especifican las distribuciones tisulares de las acuaporinas presentes en el ser humano.

Acuaporina	Cromosoma	Permeabilidad al agua	Permeabilidad al glicerol	Distribución tisular
AQP0	12q13	Baja	-	Ojo (células fibrilares del cristalino)
AQP1	7p14	Alta	-	Eritrocitos, cerebro, riñón, tráquea, corazón, placenta, útero, uréter y vejiga urinaria, pulmón, bronquios, conductos biliares, piel, endotelio capilar (excepto cerebro), ojo.
AQP2	12q13	Alta	-	Túbulo conector y colector renal, uréter y vejiga urinaria
AQP3	9p13	Alta	Sí	Túbulo colector renal, tracto gastrointestinal, hígado, páncreas, bazo, próstata, uréter y vejiga urinaria, ojo, glándula lagrimal y sudorípara, pulmón, meninges, eritrocitos, útero
AQP4	18q22	Alta	-	Cerebro, tracto gastrointestinal, túbulo colector renal, médula espinal, oído, pulmón. músculo esquelético, ojo, glándula lagrimal
AQP5	12q13	Alta	-	Glándula salival y lagrimal, pulmón, tracto gastrointestinal, córnea, ojo
AQP6	12q13	Baja	-	Riñón
AQP7	9p13	Alta	Sí	Espermátidas tardías y espermias maduros, testículo, tejido adiposo, túbulo proximal renal, corazón. músculo esquelético
AQP8	16p12	Alta	-	Hígado, páncreas, testículo, placenta, útero, glándula salival, intestino delgado, colon, corazón
AQP9	15q22	Baja	Sí	Tejido adiposo, corazón, colon, leucocitos, hígado, cerebro, médula ósea, riñón, intestino delgado, pulmón, bazo, testículo
AQP10	1q21	Baja	Sí	Intestino delgado
AQP11	11q13	Desconocida	Desconocida	Riñón, cerebro, hígado
AQP12	2q37	Desconocida	Desconocida	Desconocido

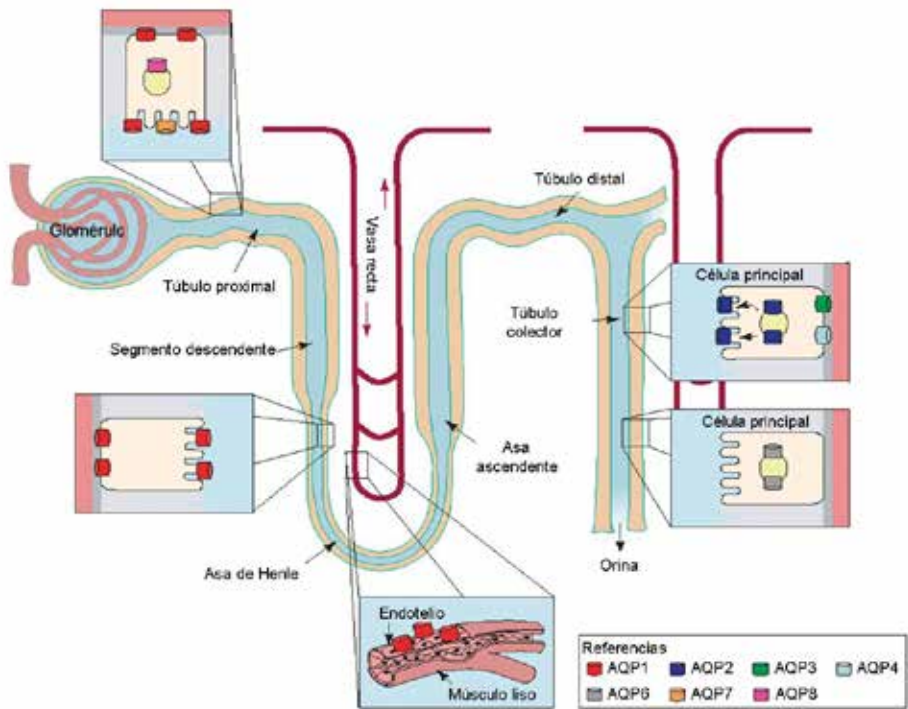


Figura 7.12: Distribución esquemática de las acuaporinas a nivel renal (para mayor detalle véase el texto).

Bibliografía

1. Agre P, Bonhivers M, Borgnia MJ: The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems. *J Biol Chem* 1998. 273: 14659–14662
2. Agre P, Preston GM, Smith BL, Jung JS, Raina S, Moon C, Guggino WB, Nielsen S: Aquaporin CHIP: The archetypal molecular water channel. *Am J Physiol*. 1993. 265: F463–F476.
3. Alcázar R, Albalade M, de Sequera P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. *Nefrología Sup Ext* 2011;2(6):75–83.
4. Barberis, C., Mouillac, B. and Durrux, T. Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function. *J. Endocrinol.* 1998; 156, 223–229
5. Bellet G. Microtubule Plus-End and Minus-End Capture at Adherens Junctions Is Involved in the Assembly of Apico-Basal Arrays in Polarised Epithelial Cells. *Cell Motility and the Cytoskeleton.* 1999;66: 893–908.
6. Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney Int.* 1996;49:1706–11.
7. Britton K, Cage P, Carson E. A ‘bootstrap’ model of the renal medulla. *Postgraduate Medical Journal.* 1976;52:279–284.
8. Cabiaux V, Oberg KA, Pancoska P, Walz T, Agre P, Engel A: Secondary structures comparison of aquaporin-1 and bacteriorhodopsin: A Fourier transform infrared spectroscopy study of twodimensional membrane crystals. *Biophys J* 1997. 73: 406–417
9. Cunningham, Jr, E. T. and Sawchenko, P. E. Reflex control of magnocellular vasopressin and oxytocin secretion. *Trends Neurosci.* 1991;14, 406–411
10. Cheng A, van Hoek AN, Yeager M, Verkman AS, Mitra AK: Three-dimensional organization of a human water channel. *Nature* 1997. 387: 627–630
11. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993. 361: 549–552
12. Gimpl, G. and Fahrenholz, F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol. Rev.* 2001: 81, 629–683
13. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124–30.
14. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB, eds. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem-based approach (4th ed.). Philadelphia:Saunders;2010. p. 314–63.
15. Jung JS, Preston GM, Smith BL, Guggino WB, Agre P: Molecular structure of the water channel through Aquaporin CHIP: The hourglass model. *J Biol Chem* 1994. 269: 14648–14654
16. Knepper MA: Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: Regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am J Physiol* 1997. 272: F3–F12
17. Kokko J, Rector F. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney International.* 1972;2:214–223.
18. Lane, T. F., Sower, S. A. and Kawauchi, H. Arginine vasotocin from the pituitary gland of the lamprey (*Petromyzon marinus*): isolation and amino acid sequence. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1988; 70, 152–157
19. Ma T, Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS: Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J Biol Chem* 1998.273: 4296–4299
20. Nielsen S, DiGiovanni SR, Christensen EI, Knepper MA, Harris HW: Cellular and subcellular immunolocalization of vasopressin-regulated water channel in rat kidney. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993. 90: 11663–11667
21. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon T, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney. From molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002;82:205–44.
22. Nielsen S, Smith B, Christensen EI, Knepper MA, Agre P: CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *J Cell Biol* 1993. 120: 371–383
23. Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S: Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998. 95: 11981–11986
24. Schnermann J, Chou CL, Ma T, Traynor T, Knepper MA, Verkman AS: Defective proximal tubular fluid reabsorption in transgenic aquaporin-1 null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998. 95: 9660–9664
25. Stephenson J. Concentration of urine in a central core model of the renal counterflow system. *Kidney International.* 1972;2:85–94.
26. Van Hoek AN, Yang B, Kirmiz S, Brown D: Freeze-fracture analysis of plasma membranes of CHO cells stably expressing aquaporins 1–5. *J Membr Biol* 1998. 165: 243–254
27. Verbavatz JM, Ma T, Gobin R, Verkman AS: Absence of orthogonal arrays in kidney, brain and muscle from transgenic knockout mice lacking water channel aquaporin-4. *J Cell Sci* 1997. 110: 2855–2860
28. Walz T, Hirai T, Murata K, Heymann JB, Mitsuoka K, Fujiyoshi Y, Smith BL, Agre P, Engel A: The

three-dimensional structure of aquaporin-1. *Nature* 1997. 387: 624–627

29. Yang B, Brown D, Verkman AS: The mercurial insensitive water channel (AQP-4) forms orthogonal arrays in stably transfected Chinese hamster ovary cells. *J Biol Chem* 1996. 271: 4577–4580

Sección

03

Metabolismo electrolítico

Metabolismo del sodio y su regulación

08

Aranalde G., Adriani S., Mujica G., Agüero R.

Introducción

El catión más abundante del líquido extracelular (LEC) es el sodio; su concentración oscila entre los 135 meq/l y 145 meq/l y determina el volumen del LEC debido al confinamiento en dicho espacio. El mismo es debido a su alto índice de reflexión o de Staverman ($\sigma = 0,923$) y a su alto coeficiente osmótico ($\phi = 0,95$). Por otro lado, el sodio constituye el 95% de la osmolaridad, la cual se encuentra en equilibrio con la osmolaridad del líquido intracelular (LIC). Consecuentemente, la presión osmótica transmembrana es igual a cero y es responsable de la constancia del volumen intracelular. Modificaciones de la concentración extracelular del sodio (o de la osmolaridad intracelular) generarán una diferencia de presión osmótica transmembrana, un flujo neto de agua diferente de cero y modificación del volumen celular. Consecuentemente no es lo mismo hablar

de cantidad de sodio que de concentración de sodio ya que **la cantidad de sodio determina el volumen del LEC en tanto que la concentración de sodio determina el volumen del LIC**. Así, las alteraciones del balance del sodio puede ser vistos como alteraciones del volumen del LEC.

El metabolismo del sodio se encuentra bajo influencia de dos variables trascendentales: 1) el control de su excreción de sodio y 2) la regulación de su balance.

Control de la excreción de sodio

Los riñones reabsorben cerca del 99% del sodio filtrado. Considerando una tasa de filtración glomerular de 180 l/día (correspondiente a 125 ml/min) y una concentración plasmática de sodio promedio de 140 meq/l, el sodio filtrado es de 25.000 meq/día (ó 1462,5 gramos). De esta cantidad, 24.750 meq (1.448 gr) son

reabsorbidos y 250 meq (14 gr) excretados. Este hecho manifiesta una capacidad reabsorptiva de sodio increíblemente alta cercana a 1,5 kilos. Los mecanismos puestos en juego para efectivizar esta reabsorción son varios y requieren gran cantidad de energía.

Además, la filtración y reabsorción de sodio se encuentran ligadas de tal forma que asegura la excreción frente a variaciones importantes en la tasa de filtración glomerular (TFG). Cambios en la TFG son acompañados por modificaciones paralelas en la reabsorción tubular de sodio, fenómeno conocido como balance túbulo-glomerular (véase más adelante).

El control de la reabsorción de sodio es la clave para la regulación del balance del mismo e involucra dos pasos sucesivos: la translocación desde el compartimento intratubular hacia el LIC de la célula tubular y su paso desde este último sitio hacia el compartimento plasmático (Figura 8.1).

Para analizar la cinética nefronal del sodio es imprescindible tener presente que el movimiento de un ión obedece a su potencial electroquímico. Este se halla constituido por dos fuerzas: el potencial químico o de concentración y el potencial eléctrico.

El potencial químico es la fuerza que provoca el movimiento de un soluto de acuerdo a su diferencia de concentración, desde un compartimento de mayor concentración a uno de menor concentración. Termodinámicamente, esto se traduce en la siguiente ecuación que además, incluye la temperatura y la constante general de los gases:

$$W_q = \left[R \times T \times \ln \frac{C_f}{C_i} \right]$$

en donde R es la constante general de los gases [9.8 (atm x litro)/(mol x °K)], T es la temperatura en 310 °K, ln es logaritmo natural o su equivalente 2.3 x log decimal, C_f es la concentración final y C_i es la concentración inicial.

El potencial eléctrico es la fuerza que promueve movimiento de un ión debido a la diferencia entre la carga eléctrica del ión y la carga eléctrica neta de los compartimentos involucrados. Así, el sodio se mueve espontáneamente (sin requerimiento energético) desde un

compartimento positivo, desde donde es repelido (signos contrarios), hacia el compartimento negativo, donde es atraído (signos opuestos). El flujo iónico establecido obedece a las valencias iónicas, al valor del potencial transmembrana y a la constante de Faraday según se muestra a continuación:

$$W_e = Z \times F \times \Delta V_{mV}$$

en donde Z es la valencia del ión en cuestión, F la constante de Faraday igual a 96.000 Cb/mol y ΔV_m el potencial transmembrana de reposo expresado en mV.

El primer paso en la reabsorción de sodio se encuentra gobernado por la baja concentración de sodio del LIC de la célula tubular. Esta baja concentración iónica permite crear una diferencia de concentración entre el lumen tubular y el LIC de la célula tubular; dicho gradiente promueve un flujo espontáneo de sodio desde el lumen hacia el LIC ayudado también por el gradiente eléctrico que también es favorable. El segundo paso, la translocación del sodio desde el LIC hacia el plasma, debe ser realizado en contra de gradiente electroquímico y, por lo tanto, con requerimiento energético. El mecanismo responsable lo constituye la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa. Este transporte activo primario extruye 3 sodio por cada 2 potasio que internalizar a la célula. Esta asimetría de transporte de transforma a la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa en un mecanismo de transporte electrogénico; como los cationes que transloca hacia fuera son mayores a los que ingresan, el LIC se negativiza. La negatividad genera una fuerza adicional (potencial eléctrico) que favorece aún más el influjo de sodio desde el lumen al LIC generado por el potencial químico o de concentración.

Manejo del sodio en el túbulo contorneado proximal

El primer procesamiento del líquido filtrado por el glomérulo se produce a nivel del túbulo contorneado proximal (TCP) renal. Aproximadamente, dos tercios del sodio filtrado son reabsorbidos a este nivel; en condiciones isoosmóticas y electroneutras, éstas últimas son aseguradas mayoritariamente por la reabsorción concomitante de cloro (75%) o bien

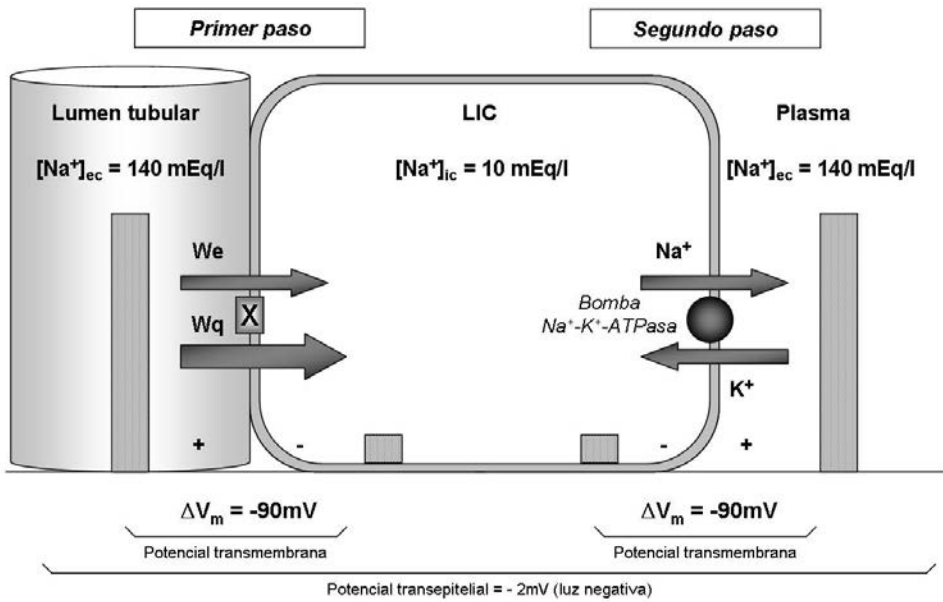


Figura 8.1: Representación esquemática de la reabsorción tubular de sodio desde la luz tubular hacia el capilar peritubular. En la parte izquierda de la figura se esquematiza el primer paso en la reabsorción de sodio, constituida por el ingreso del mismo desde el lumen al LIC de la celular tubular a favor de gradiente electroquímico. En la parte derecha se representa la extrusión de sodio en contra de gradiente de concentración y eléctrico y la intrusión de potasio a favor de gradiente eléctrico pero en contra de gradiente químico. Este paso es realizado por la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$. El cuadrado con la cruz en el interior representa el transportador utilizado para el pasaje de sodio en diferentes segmentos del nefrón. We : trabajo eléctrico, Wc : trabajo de concentración, ΔV_m : potencial transmembrana de reposo. Para mayor detalle véase el texto. *Gráfico original del autor.*

por la secreción simultánea de hidrógenos y reabsorción de bicarbonato (25%). El TCP tiene una alta permeabilidad al agua, lo que permite que cualquier soluto reabsorbido por éste sea acompañado por agua en proporción isoosmótica. Este hecho explica la isoosmoticidad del líquido intratubular respecto al plasma (igual proporción de reabsorción de soluto y solvente). La membrana del TCP es incapaz de generar un gradiente transtubular de sodio importante, el máximo gradiente logrado a este nivel alcanza solo al 33% y en presencia de diuresis osmótica. La reabsorción de sodio ocurre preferentemente a favor del gradiente de concentración posibilitado por la baja concentración de sodio del LIC generado por la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$. Esta baja concentración intracelular de sodio provee la fuerza necesaria para la reabsorción de nutrientes y bicarbonato mediante los transportadores sodio-dependiente.

A nivel de la membrana luminal se encuentran tres tipos de transportadores para la reabsorción de sodio: el cotransporte sodio-nutriente (o sodio-soluto), el contratransporte sodio-hidrógeno y el transporte de sodio impulsado por el cloro.

Cotransporte sodio-soluto

Este tipo de transporte de sodio a través de la membrana apical de las células del TCP es un transporte activo secundario, a través del cual, el Na^+ presente en la luz tubular, ingresa a la célula epitelial asociado al ingreso de uno o varios solutos orgánicos importantes (glucosa, aminoácidos, lactato, etc) o fosfato. Este tipo de transporte predomina en el segmento 1 del TCP.

El principal soluto que es transportado por este mecanismo de reabsorción de sodio es la glucosa. La reabsorción de la glucosa necesita una primera instancia que es el pasaje al inte-

rior celular. Este pasaje, a favor de gradiente químico, es dependiente de la concentración intracelular de sodio y se efectiviza mediante transportadores presentes en la membrana luminal, especialmente el simport de glucosa dependiente del sodio (SGLT2). El otro pasaje es desde el LIC hacia el plasma y es independiente de sodio y en contra de gradiente de concentración; los transportadores de este paso se encuentran en la membrana baso-lateral y son denominados GLUT-2, que a diferencia de los transportadores GLUT-4, son independientes de la acción insulínica. Como la glucosa es eléctricamente neutra, la reabsorción de sodio-glucosa se transforma en un transporte electrogénico, de modo tal que el paso de sodio desde el lumen al capilar peritubular produce una diferencia de potencial eléctrico transepitelial negativo (luz negativa – espacio peritubular positivo) del orden de los 2 mV. Este valor es consecuencia de la alta permeabilidad selectiva que el epitelio del TCP presenta al cloro previniendo la generación de una importante diferencia de potencial transmembrana. Por este motivo el TCP posee una resistencia eléctrica baja pudiendo reabsorber sodio, cloro y agua sin generar gran potencial eléctrico transepitelial ni gradiente osmótico de jerarquía.

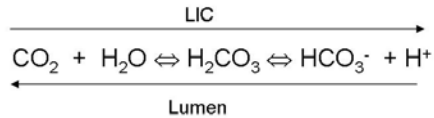
La reabsorción de sodio en contranporte también se realiza con aminoácidos y otros compuestos orgánicos (ver Capítulo 13).

Contranporte sodio-hidrógeno

Este tipo de transporte de sodio a través de la membrana apical de las células del TCP es un transporte activo diferenciado de otros tipos de reabsorción activa de sodio debido a los transportadores luminales utilizados. El ingreso de sodio se encuentra acoplado a la salida de hidrógeno, es decir que el movimiento de sodio hacia el LIC proporciona la energía necesaria para el flujo acoplado de hidrógeno, constituyendo de este modo un mecanismo de contranporte o antiport. Como este intercambio se produce entre dos cationes, el mecanismo de transporte debería ser electroneutro, pero el resultado neto es la reabsorción de bicarbonato o bien la reabsorción de sodio y cloro. Esta dicotomía dependerá de la fuente de la cual

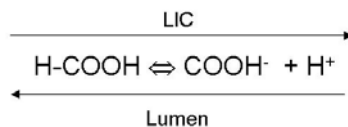
proviene el hidrógeno para ser intercambiado con el sodio: si el hidrógeno proviene del ácido carbónico, se reabsorberá bicarbonato y sodio; si el hidrógeno proviene del ácido fórmico, se reabsorberá cloro y sodio.

Contranporte sodio-hidrógeno y reabsorción de bicarbonato y sodio: Este sistema es posible si la fuente dadora de hidrógeno es el ácido carbónico. Éste es sintetizado en el LIC de la célula tubular mediante la acción catalizadora de la anhidrasa carbónica a partir de CO_2 y H_2O posteriormente, mediante disociación espontánea, genera bicarbonato e hidrógeno acorde a la siguiente reacción que en el LIC, por ende, se desplaza hacia la derecha.



El hidrógeno se intercambia con el sodio proveniente del líquido tubular por mecanismo de contranporte. El hidrógeno secretado a la luz tubular, reacciona con el bicarbonato para formar ácido carbónico, el cual, por la acción de la anhidrasa carbónica presente en el ribete en cepillo del TCP, lo disocia en CO_2 y H_2O . En el líquido tubular la reacción de disociación del ácido carbónico se desplaza ahora hacia la izquierda. El bicarbonato generado inicialmente en el LIC es secretado hacia el capilar peritubular por un proceso mediado por un transportador en el cual la salida de 3 iones bicarbonato se encuentra acoplado a la salida de un ión sodio. *El resultado neto de este proceso global es la remoción de sodio y bicarbonato del líquido tubular y la adición de sodio y bicarbonato al líquido peritubular* (Figura 8.2).

Contranporte sodio-hidrógeno y reabsorción cloro y sodio: Este sistema es posible si la fuente dadora de hidrógenos es el ácido fórmico o ácido metanoico. Este se sintetiza a partir de reacciones metabólicas intracelulares y posee un pKa de 3,75 por lo cual le confiere propiedades de un ácido relativamente fuerte. Su disociación se muestra en la siguiente ecuación:



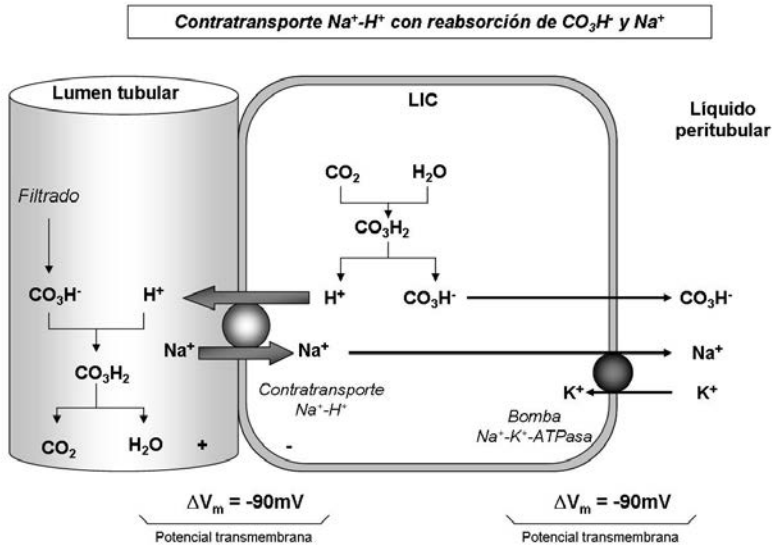


Figura 8.2: Esquema de los mecanismos involucrados en la reabsorción de bicarbonato secundario a la reabsorción de sodio por el mecanismo de contratransporte sodio-hidrógeno. Obsérvese que la reacción de hidratación del ácido carbónico se desplaza en sentido inverso en el lumen tubular respecto al LIC. En verdad, el bicarbonato removido del líquido tubular no es el mismo que el derivado hacia el líquido peritubular, si bien el resultado neto es equivalente a la reabsorción equimolar de bicarbonato. *Gráfico original del autor.*

Esta reacción se produce en el LIC de la célula tubular desplazándose hacia la derecha. Los productos de esta reacción son translocados hacia el líquido tubular produciendo reabsorción de sodio y cloro. El hidrógeno formado por disociación del ácido fórmico es secretado hacia la luz tubular mediante el mecanismo de contratransporte sodio-hidrógeno. El hidrógeno ya presente en la luz tubular se combina con formato para formar nuevamente ácido fórmico; de esta manera la reacción de disociación del ácido fórmico se desplaza hacia la izquierda. El formato presente en el líquido proviene de la disociación intracelular del ácido fórmico como se detalló recientemente. El formato cruza la membrana luminal utilizando un contratransportador cloro-formato que posibilita el intercambio de formato con el cloro filtrado. El cloro, posteriormente, difunde a través de la superficie baso-lateral de la célula hacia el líquido peritubular. *El resultado neto de este proceso global es la remoción de sodio y cloro del líquido tubular y la adición de sodio (secundario al intercambio con hidrógeno) y cloro (secundario al intercambio con*

formato) al líquido peritubular. La reabsorción de cantidades importantes de cloro y sodio por este mecanismo requiere una pequeña cantidad de ácido fórmico. Esto sucede porque el ácido fórmico filtrado no se encuentra ionizado y puede difundir al interior de la célula tubular para ser utilizado como dador de hidrógenos para intercambio con sodio y formato para el intercambio con cloro, proceso denominado reciclado del ácido fórmico. Se ha descrito que la reabsorción de sodio por este mecanismo puede representar hasta el 50% del total de sodio reabsorbido en el TCP (Figura 8.3).

La actividad del contratransporte sodio-hidrógeno se incrementa por la estimulación simpática mediada por la estimulación de los receptores α_1 localizados en la membrana basal de la célula tubular. La estimulación adrenérgica también estimula la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ incrementando la actividad del contratransporte sodio-hidrógeno vía disminución del sodio intracelular. La mayor actividad de la angiotensina II (AT II) también es un estímulo de este mecanismo de transporte. Contrariamente, la

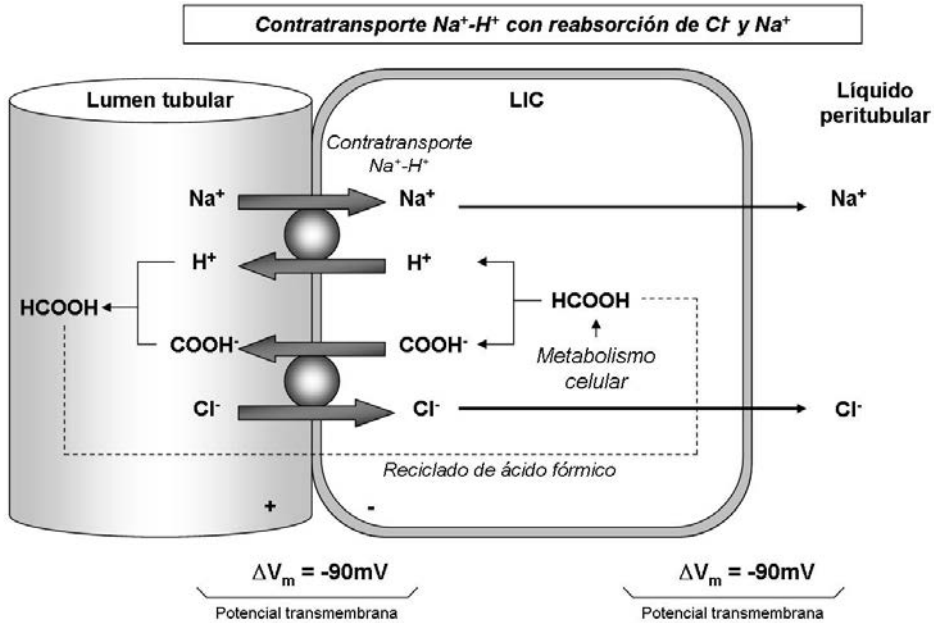


Figura 8.3: Representación gráfica de la reabsorción de sodio por el contratransporte sodio-hidrógeno con reabsorción de cloro y sodio. Este mecanismo es posible si la fuente dadora de hidrógenos es el ácido fórmico, sintetizado a partir del metabolismo celular. El ácido fórmico puede reabsorberse desde el lumen hacia el LIC por difusión pasiva por no encontrarse ionizado constituyendo de este modo un reciclado. Para mayor detalle véase el texto. *Gráfico original del autor.*

dopamina lo inhibe este mecanismo por estimulación mediación del receptor D1 que inhibe la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$.

Transporte de sodio impulsado por cloro

El líquido intratubular recientemente filtrado posee igual composición iónica que el plasma. Así la concentración de bicarbonato es de 24 meq/l y la de cloro es de 110 meq/l, estableciendo una relación $\text{CO}_3\text{H}:\text{Cl}^-$ igual a 24:110. La reabsorción de estos dos iones exhiben una cinética diferente en los distintos segmentos del TCP. En el primer segmento (S1) la velocidad de reabsorción de bicarbonato es superior a la velocidad de reabsorción de cloro. El bicarbonato se reabsorbe conforme se describió en el análisis del contratransporte sodio/hidrógeno. Debido a la diferencia en la cinética de reabsorción de ambos aniones, sus respectivas concentraciones se modifican. La reabsorción más acelerada de bicarbonato por

el contratransporte sodio/hidrógeno “arrastra” un volumen de solvente en base a su coeficiente osmótico y reduce la concentración intratubular a 18 meq/l. Este volumen de solvente sustraído al líquido tubular eleva a su vez la concentración de cloro alrededor de 132 meq/l, motivo por el cual, la relación inicial $\text{CO}_3\text{H}:\text{Cl}^-$ se modifica a 18:132. Con esta relación el líquido tubular ingresa a los segmentos 2 y 3 del TCP. A lo largo de estos segmentos, la velocidad de reabsorción de bicarbonato y cloro se igualan de modo tal que sus concentraciones respectivas no cambian y la relación se mantiene 18:132. Como la concentración de cloro en el líquido peritubular es igual a la del plasma (110 meq/l), se crea un gradiente de concentración que favorece la difusión pasiva hacia el líquido peritubular. Esta difusión origina un gradiente eléctrico transepitelial de +2 mv (luz positiva-espacio peritubular negativo) que es de poca jerarquía para promover la reabsorción de sodio por gradiente eléctrico, debido a la baja

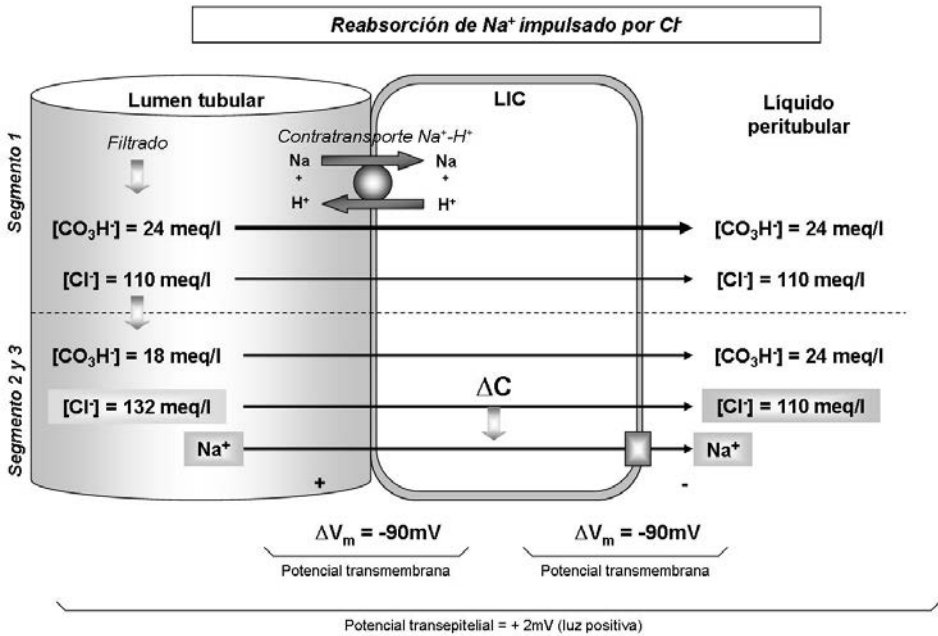


Figura 8.4: Esquematación de la reabsorción de sodio impulsado por cloro. La concentración de bicarbonato y cloro ingresados al segmento 1 del TCP poseen la misma concentración que la del plasma. Debido a la mayor velocidad de reabsorción de bicarbonato por el contrartransporte sodio-hidrógeno respecto al cloro (representado por flecha de mayor grosor) se incrementa la concentración de cloro en el S2 y S3 generando una diferencia de concentración que impulsa secundariamente el sodio. El sodio es transportado a través de las uniones estrechas (representadas por el cuadrado gris). La reabsorción de bicarbonato por el contrartransporte sodio-hidrógeno se ha simplificado gráficamente para mayor claridad. Para mayor información referirse al texto. *Gráfico original del autor.*

permeabilidad del mismo a la membrana. Este gradiente de concentración de cloro generado en los segmentos S2 y S3 posibilita la reabsorción de sodio impulsado por el cloro posiblemente a través de uniones estrechas permeables (Figura 8.4).

De la cantidad total de sodio reabsorbida por el TCP, aproximadamente un 10% lo hace utilizando el cotransporte sodio-soluto, un 20% mediante el contrartransporte sodio-hidrógeno proveniente del ácido carbónico, un 50% utilizando el contrartransporte sodio hidrógeno proveniente del ácido fórmico y un 20% mediante la reabsorción de sodio impulsado por cloro.

Manejo del sodio en el asa de Henle

El asa de Henle recibe el líquido procesado por el TCP enriquecido en cloro y sodio (mayoría de la carga osmótica) y cuya osmolaridad es prácticamente igual a la plasmática. El líquido

que abandona el asa de Henle es un líquido hipoosmolar e hipotónico, cuyo principal soluto osmótico es la urea. Esta transformación es resultado de los mecanismos existentes en el asa de Henle que reabsorbe 25% del sodio filtrado y 20% del agua filtrada e incorpora cantidades importantes de urea (Figura 8.5). El asa de Henle es una estructura de importancia trascendental para permitir la concentración y dilución urinaria debido a la particular disposición de las estructuras constitutivas del asa de Henle: asa descendente, asa ascendente con sus porciones delgada y gruesa y una orquilla que conecta a estas dos estructuras. Esta disposición en “U” permite llevar a cabo un mecanismo de reabsorción y secreción de solutos y agua que concentra el líquido del intersticio medular, mecanismo denominado “multiplicador de contracorriente”. El intersticio medular hiperosmótico es fundamental para establecer

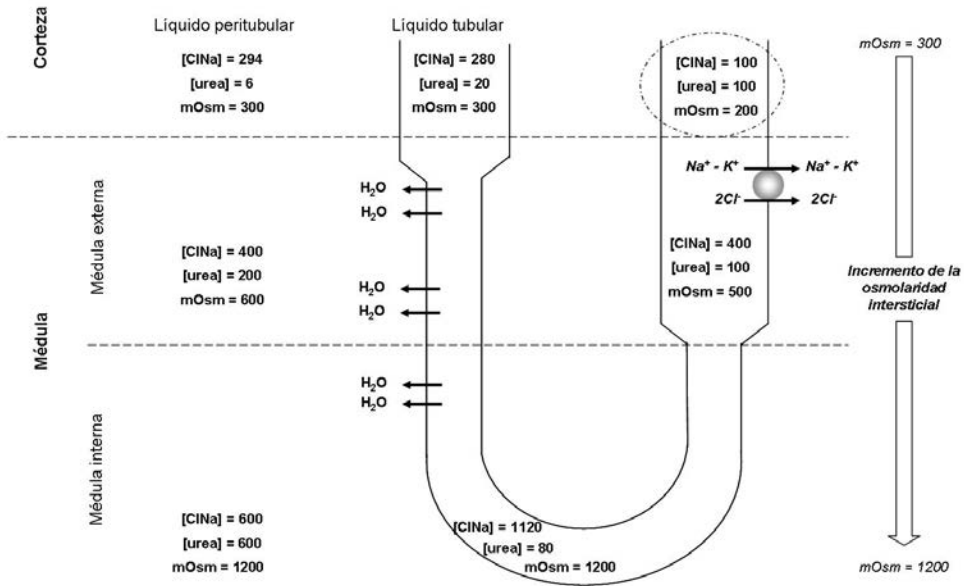


Figura 8.5: Representación gráfica de los eventos implicados en la reabsorción de sodio en el asa de Henle. Característicamente el líquido que ingresa al segmento descendente, proveniente del túbulo contorneado proximal, es isoosmótico y con iguales concentraciones de ClNa y urea que las plasmáticas. A medida que el líquido progresa y secundariamente a la impermeabilidad de este segmento a los solutos y alta permeabilidad selectiva al agua, el líquido intratubular concentra su osmolaridad alrededor de 1200 mOsm. En el segmento delgado la permeabilidad a los solutos es manifiesta y el agua se torna impermeable, diluyendo de esta manera la osmolaridad del líquido intratubular. Esta disminución se acentúa aún más debido al mecanismo de contra-transporte $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$ existente en el segmento ascendente grueso, hasta convertir al líquido intratubular en un líquido hipotónico respecto al líquido peritubular a su ingreso al túbulo distal (círculo punteado). Para mayor detalle véase el texto.

un gradiente osmótico que permita la reabsorción de agua facultativa mediada por acción de la hormona antidiurética (ADH, del inglés antidiuretic hormone) desde el túbulo colector medular. La particular disposición en paralelo de los vasos rectos, permite el mantenimiento de la progresiva concentración intersticial medular desde la corteza hasta la médula creada por el asa de Henle.

Segmento descendente delgado: Este segmento del asa de Henle posee particularmente una alta permeabilidad al agua y carencia de transportadores específicos para solutos, lo que determina la baja permeabilidad a los mismos. Conforme el líquido intratubular desciende hacia la médula, encuentra un intersticio medular hipertónico, motivo por el cual, el agua comienza a ser reabsorbida a favor de gradiente osmótico, concentrando progresivamente dicho líquido desde un valor cercano a 300

mOsm hasta valores cercanos a 1.200 mOsm. La dilución del intersticio por el agua reabsorbida es restaurada por acción de los vasos rectos. Como consecuencia de este mecanismo, el líquido intratubular se concentra progresivamente hacia la orquilla igualando la osmolaridad intersticial medular. El máximo valor alcanzado en la osmolaridad del líquido del asa de Henle depende de las características histológicas del nefrón. Los nefrones de asa corta, cuya orquilla alcanza la unión de la médula externa con la interna, alcanzan una osmolaridad cercana a los 600 mOsm. Los nefrones de asa larga, cuya orquilla llega hasta el extremo de la papila, alcanzan una osmolaridad alrededor de 1.200 mOsm. Si bien la osmolaridad del líquido del asa de Henle es igual a la osmolaridad del intersticio, la composición es diferente; los solutos predominantes en el líquido tubular son sodio y cloro mientras que en el intersticio

el soluto predominante es la urea. Al inicio del segmento descendente, la concentración electrolítica (predominio de sodio y cloro) es de 280 mosmol/l y 20 mosmol/l de urea. La concentración progresiva del líquido tubular por los mecanismos señalados anteriormente hace que dicha concentración electrolítica al ingreso a la orquilla sea de 1.120 mosmol/l y 80 mosmol/l de urea. El líquido intersticial en este nivel está compuesto por electrolitos con una concentración de 600 mosmol/l y una concentración de urea de 600 mosmol/l (Figura 8.5).

Segmento ascendente delgado: Este segmento posee similitud estructural con el asa descendente pero importantes diferencias en cuanto a permeabilidad iónica y acuosa exhibiendo una alta permeabilidad al sodio y cloro, moderadamente permeable a la urea y virtualmente impermeable al agua. Conforme el líquido progresa por el asa ascendente delgada y en base a su diferencia de concentración, el sodio y cloro difunden pasivamente hacia el intersticio gobernados por su respectivo potencial químico mientras que la urea difunde pasivamente desde el intersticio hacia el líquido tubular. El flujo de sodio y cloro es de mayor magnitud que el flujo de urea, motivo por el cual, en términos cuantitativos existe una pérdida neta de solutos hacia el intersticio sin flujo acuoso, de modo tal que el volumen del líquido tubular en este segmento esencialmente no experimenta modificaciones aunque se torna ligeramente hipotónico respecto al líquido peritubular circundante. Así la concentración de sodio y cloro que ingresa al segmento ascendente grueso posee una concentración de 400 mOsm en tanto que la concentración de urea es de 100 mOsm (osmolaridad total de 500 mOsm). El líquido peritubular circundante posee una concentración de electrolitos de 400 mOsm y una concentración de urea de 200 mOsm (osmolaridad total de 600 mOsm) (Figura 8.5).

Segmento ascendente grueso: Este segmento comparte la impermeabilidad al agua con el segmento ascendente delgado y, si bien muestra permeabilidad al sodio, cloro y urea, existen diferencias importantes. La permeabilidad a la urea es sensiblemente menor y el cloro y sodio son transportados activamente. La

conjunción de baja permeabilidad al agua en simultaneidad con reabsorción activa de cloro y sodio, torna al líquido intratubular de este segmento hipotónico y con baja concentración de cloro y sodio respecto al líquido peritubular circundante. La disminución proporcional de la permeabilidad al agua y a la urea hace que ésta no altere su concentración. La osmolaridad del líquido peritubular, electrolitos y urea son similares a las del plasma. Así, el líquido tubular que ingresa al túbulo contorneado distal (TCD) contiene 100 mosmol/l de cloro y sodio (netamente inferior a la concentración del líquido peritubular) y 100 mosmol/l de urea (considerablemente mayor a la del líquido peritubular) totalizando una osmolaridad de 200 mOsm (Figura 8.5).

Reabsorción activa de cloro y sodio: La base de este mecanismo de transporte radica en la constancia de la baja concentración de sodio intracelular que permite el ingreso de sodio desde el líquido tubular al LIC de la célula tubular, baja concentración mantenida por la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$. El ingreso de sodio a la célula se encuentra acoplado al ingreso de un ión potasio y dos iones cloro mediante el mecanismo conocido como cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ sensible a bumetanida (NKCC2). Si bien este mecanismo es electroneuro, en este segmento se genera una diferencia de potencial transepitelial alrededor de +10 mV con luz positiva. Esta generación de potencial transepitelial es secundaria a la retrodifusión que experimenta el potasio hacia la luz tubular mediante canales apicales de potasio (ROMK, del inglés renal outer medullary K^+). Este potencial permite la reabsorción de sodio por vía paracelular (Figura 8.6). Este mecanismo es sensible a la cantidad de sodio entregada a este nivel de modo tal que ante la mayor ingesta de sodio se reabsorberá mayor cantidad del mismo, fenómeno conocido como “dependencia de carga”. La prostaglandina E₂, el citocromo P-450 y los metabolitos del ácido araquidónico (20-HETE ó ácido 20-hidroxi-tetraeicosanoico y el 20-COOH-AA) inhiben el transporte transepitelial de sodio.

Concepto de nefrón distal: El nefrón distal se halla constituido anatómicamente e histológicamente por varios segmentos entre los

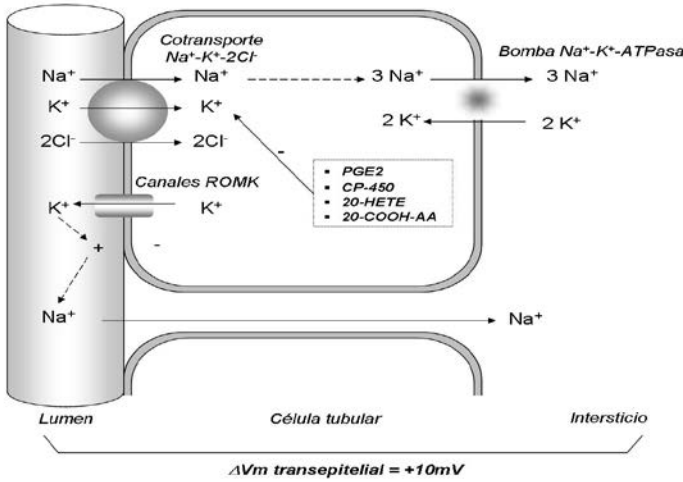


Figura 8.6: Mecanismo de cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ en el segmento ascendente grueso del asa de Henle. El ingreso es posibilitado por la diferencia de concentración de sodio secundario a la constancia de la baja concentración de este catión en el LIC. Este transporte es acompañado por un potasio y dos cloros. Si bien este transporte es electroneutro, la retrodifusión pasiva del potasio hacia el lumen por el canal ROMK genera un potencial transmembrana de 10 mV con luz positiva. Este mecanismo de cotransporte es inhibido por diferentes metabolitos. Para mayor detalle véase el texto. *Gráfico original del autor.*

que se encuentra el túbulo contorneado distal, el túbulo conector, el túbulo colector cortical, el túbulo colector medular y el túbulo colector papilar. En conjunto, el nefrón distal es el responsable de reabsorber 5-10% del sodio filtrado, reabsorber urea, secretar hidrógenos y potasio y reabsorber hasta un 15% del agua filtrada (conocida como reabsorción facultativa de agua). Estos cambios transforman así el líquido que egresa del asa de Henle en orina. Estas estructuras poseen funciones comunes y especializadas que se abordarán por separado, analizando en particular el manejo del sodio por cada una de ellas.

Manejo del sodio en el túbulo contorneado distal y túbulo conector

El líquido proveniente de nefrones de asa larga (aquellos que llegan hasta la médula interna) es diferente en composición de solutos y osmolaridad al líquido proveniente de nefrones de asa corta (aquellos que llegan hasta la médula externa). Como varios nefrones adyacentes comparten un mismo túbulo colector, se consideran los valores promedios. El líquido que ingresa a la nefrona distal posee una concen-

tración de 100 mosm/l de electrolitos y soluto no-urea y una concentración de urea de 100 mosm/l totalizando una osmolaridad de 200 mOsm. Si bien los principales solutos diferentes de la urea siguen siendo el sodio y cloro, comienzan a cobrar importancia otros, tales como el potasio, amoníaco, calcio, magnesio y fosfato.

El TCD y el túbulo conector se caracterizan por tener baja permeabilidad al agua y a la urea y reabsorber activamente el sodio. Esto conduce a una disminución de la concentración de electrolitos y de la osmolaridad pero sin modificar la concentración de urea (en virtud que la proporción urea/solvente no se altera). Al finalizar el túbulo conector, el líquido tubular posee 50 mosm/l de electrolitos y 50 mosm/l de urea con una osmolaridad de 100 mOsm.

En estos dos segmentos, el ingreso de sodio a la célula tubular se encuentra acoplado al cloro mediante un mecanismo de cotransporte $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$. Como en los otros segmentos del nefrón, este transporte es posibilitado por la baja concentración de sodio del LIC por acción de la bomba sodio-potasio-ATPasa localizada en la membrana baso-lateral (Figura 8.7). La ci-

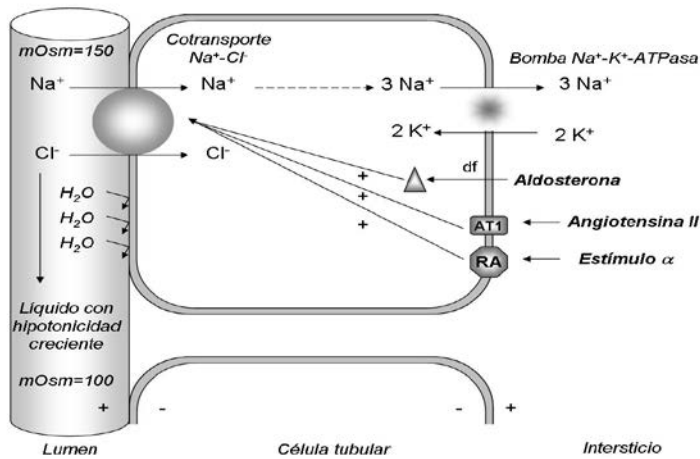


Figura 8.7: Representación esquemática de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal y túbulo conector. El mecanismo es el cotransporte sodio-cloro. Este segmento posee una muy baja permeabilidad al agua y a la urea pero alta permeabilidad al cloro y sodio, motivo por el cual el líquido intratubular posee una osmolaridad decreciente desde el inicio al fin de este segmento tubular sin modificación de la concentración de urea. Este mecanismo de transporte es estimulado por la angiotensina II, la aldosterona y la estimulación alfa adrenérgica. Df: difusión simple, AT1: receptor para angiotensina II, RA: receptor adrenérgico. *Gráfico original del autor.*

nética de este mecanismo de transporte comparte la característica de los transportadores de sodio del TCP y asa de Henle respecto a que es dependiente de la carga de sodio que llega a ese nivel. Además, este mecanismo es estimulado por la aldosterona, AT II y estímulo α -adrenérgico e inhibido por diuréticos tiazídicos, de gran utilización en la práctica clínica.

Manejo del sodio en el túbulo colector

En este segmento, con sus tres porciones constitutivas (cortical, medular y papilar), la reabsorción de sodio es independiente de cualquier soluto. Los eventos que se suceden en este segmento difieren en la porción cortical y medular. El sector cortical reabsorbe cloruro de sodio y secreta potasio e hidrógenos. Durante 24 horas aproximadamente 1000 mEq de ClNa es entregado a este segmento, de los cuales 700 mEq son reabsorbidos permitiendo la excreción de 60 mEq de potasio y la secreción de 20 mmol de NH⁴⁺ (cantidad que puede incrementarse hasta 200 mmol en la acidosis metabólica crónica). La reabsorción de sodio se realiza mediante el canal epitelial de sodio (CENa) presente en la mem-

brana luminal de la célula tubular. El epitelio del túbulo colector se caracteriza por presentar diferentes permeabilidades para el sodio y cloro. La permeabilidad del epitelio al cloro es mucho menor que la del sodio. Esto promueve que la reabsorción de sodio no se acompañe con igual cantidad de cloro, estableciéndose entonces una diferencia de potencial eléctrico transepitelial con luz negativa pudiendo llegar hasta los -70 mV. Es por esta razón que el túbulo colector posee una alta resistencia eléctrica. Este gradiente transepitelial crea una diferencia eléctrica (luz negativa) que posibilita la salida de potasio hacia el líquido tubular mediante los canales ROMK (Figura 8.8, panel izquierdo). Este mecanismo de transporte también exhibe el fenómeno de reabsorción de sodio dependiente de la carga como se comentó anteriormente. La reabsorción de sodio mediante el canal epitelial de sodio se encuentra bajo estimulación de la acción de la aldosterona (véase más adelante capítulo de “Fisiología del potasio” para una explicación pormenorizada) y es inhibido por diuréticos ahorradores de potasio tipo amiloride.

En el túbulo colector medular suceden los eventos finales respecto a la excreción de sodio.

Aquí también se produce reabsorción de sodio por el canal epitelial de sodio. Este transporte es inhibido en este segmento por acción de los péptidos natriuréticos. Estos péptidos interac-

túan con receptores de membrana en virtud de su naturaleza química, y generan segundos mensajeros. El GMPc es el de mayor significancia ya que inhibe al canal epitelial de sodio

Tabla 8.1: Manejo tubular del sodio, mecanismos implicados, funciones y acción de diuréticos sobre cada uno de ellos. *Tabla adaptada de Halperin and Goldstein. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology: A problem-based approach. Third edition. Ed Saunders Company. Chap 6, p252 .*

Sitio del nefrón	Transportador luminal	Función	Inhibición por diurético
Túbulo contorneado proximal	Cotransporte Na ⁺ -soluto	Reabsorción de nutrientes	---
	Contratransporte Na ⁺ -H ⁺	Reabsorción de CO ₃ H ⁻	Acetazolamida
	Transporte de Na ⁺ impulsado por Cl ⁻	Regulación del volumen del LEC	---
Asa de Henle	Cotransporte Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻	Reabsorción de ClNa, Mg ²⁺ y Ca ²⁺ Concentración y dilución urinaria	Furosemda
Túbulo contorneado distal	Cotransporte Na ⁺ -Cl ⁻	Reabsorción de ClNa y Ca ²⁺ Dilución urinaria	Tiazidas
Túbulo colector cortical	Canal epitelial de sodio (CENa)	Secreción de K ⁺	Espironolactona Amiloride Triamtireno
	Reabsorción de ClNa		---
	H ⁺ -ATPasa	Excreción de NH ⁴⁺	---
Túbulo colector medular	Canal epitelial de sodio (CENa)	Balace de Na ⁺	Amiloride
	Reabsorción de ClNa	Balace de Na ⁺	PNA
	H ⁺ -ATPasa	Excreción de NH ⁴⁺	---
	K ⁺ -H ⁺ -ATPasa	Reabsorción de K ⁺	---

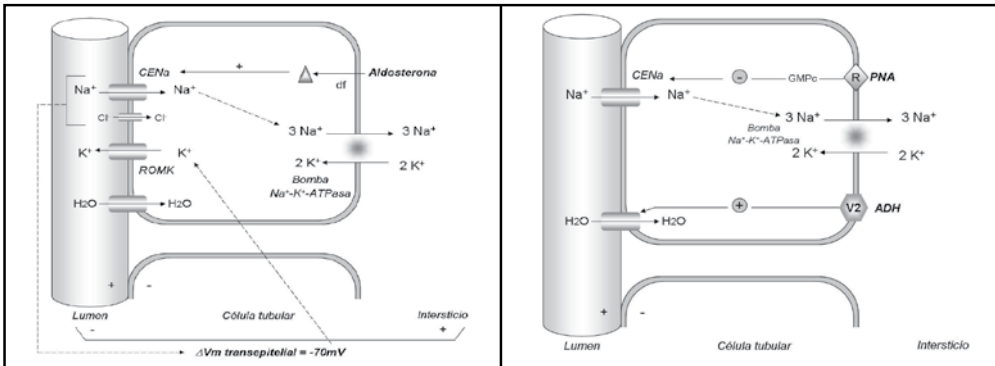


Figura 8.8: Reabsorción de sodio a nivel del túbulo colector. Panel izquierdo: Representación de los eventos que toman lugar en el TCC. La reabsorción de sodio se produce mediante el canal epitelial de sodio acompañado de reabsorción de cloro en menor grado. Esto crea un gradiente eléctrico que estimula la secreción de potasio. La reabsorción de sodio es estimulada por la acción de la aldosterona. Panel derecho: Eventos que ocurren en el TCM: La reabsorción de sodio, al igual que el TCC, se efectiviza por el canal epitelial de sodio. En este segmento adquiere un importante valor la acción de la ADH que estimula la reabsorción de agua libre de electrolitos. Df: difusión simple, CENa: canal epitelial de sodio, ROMK: renal outer medullary K⁺ channel, PNA: péptido natriurético atrial, ADH: hormona antidiurética. *Gráfico original del autor.*

inhibiendo la reabsorción catiónica y estimulando la excreción de sodio por un mecanismo sinérgico que estimula además la filtración glomerular (Figura 8.8, panel derecho).

Las modificaciones que se suceden a lo largo del túbulo colector respecto al agua y a la urea son gobernadas por la ADH. Esta hormona incrementa en grado significativo la permeabilidad al agua del epitelio del túbulo colector medular y la permeabilidad a la urea en el túbulo colector papilar. Así la concentración de solutos (urea y no urea) y osmolaridad del líquido del túbulo colector depende del nivel de ADH circulante. Para una discusión detallada de los mecanismos de formación de orina concentrada y diluida véase el Capítulo 7.

En la Tabla 8.1 y en la Figura 8.9 se resumen los transportadores implícitos en el manejo tubular de sodio, sus funciones y sus respectivas inhibiciones farmacológicas.

Regulación del balance de sodio

Introducción

Como se mencionó anteriormente, el sodio es el catión mayoritariamente presente en el LEC y el principal determinante de su volumen. Alteraciones en el balance del sodio, consecuentemente, pueden ser visto como alteraciones del volumen del LEC.

Es importante en este punto aclarar ciertos conceptos. En condiciones fisiológicas la perfusión tisular se encuentra asegurada por acción coordinada de las siguientes variables: gasto cardíaco, LEC, volumen plasmático y volumen circulante efectivo (VCE). El LEC es la fracción del agua corporal total (ACT) localizada fuera de las células y corresponde a un 33% del ACT. El volumen plasmático es la fracción acelular del volumen sanguí-

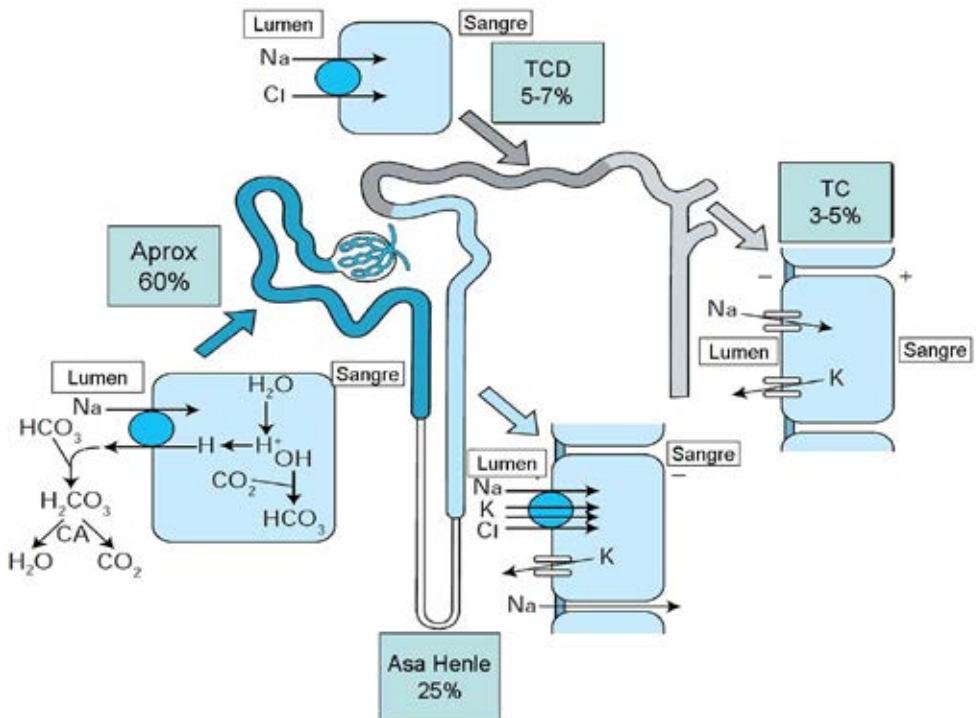


Figura 8.9: Representación esquemática del manejo tubular del sodio en cada sección tubular. Para mayor detalle véase el texto.

neo presente en el compartimento intravascular. El VCE hace referencia a la fracción del volumen plasmático que eficazmente perfunde el lecho capilar. Normalmente existe una relación directa entre estas variables, es decir que incrementos en el LEC implican incrementos del volumen plasmático y, finalmente, aumento del VCE, si bien en ciertas patologías puede observarse disociación entre estas variables. El organismo debe mantener el volumen del LEC y por ende, el balance de sodio dentro de límites fisiológicos con el objetivo de asegurar una presión de perfusión tisular adecuada a las necesidades metabólicas, ya que el volumen plasmático es directamente proporcional al volumen del LEC. El volumen plasmático es un componente crucial del volumen sanguíneo que determina la tasa de perfusión orgánica. Por ende, el balance del sodio, debe ser mantenido dentro de límites estrechos para asegurar una adecuada relación perfusión tisular/metabolismo celular.

El balance de sodio posee dos componentes importantes, la ingesta y la excreción de dicho ión.

Ingesta de sodio

Clásicamente se ha atribuido a la ingesta de sodio un papel preponderante en la regulación del balance del mismo. Así, ante una disminución del volumen del LEC, el incremento en la ingesta de sodio debería compensarla y el incremento de la ingesta de sodio debería expandir el LEC aún partiendo de un valor normal. Sin embargo, el volumen del LEC es mantenido dentro de límites estrechos a pesar de amplias variaciones en la ingesta de sodio. Cuando la ingesta de sodio se incrementa de niveles muy bajos a moderadamente altos, el volumen del LEC experimenta un aumento de hasta sólo un 18-20%. El incremento en la ingesta de sodio y el aumento del volumen del LEC no guardan un estricto paralelismo temporal (Figura 8.10). El día en el cual se incrementa la ingesta de sodio prácticamente no se acompaña de incremento del volumen del LEC, dicho incremento toma alrededor de 5 días para expresarse en su máximo valor, período en el cual puede constatarse un incremento exponencial. Una vez alcanzada la meseta se mantiene la constancia entre la ingesta de sodio y la expansión del LEC. Cuando se disminuye la ingesta de sodio a valores normales

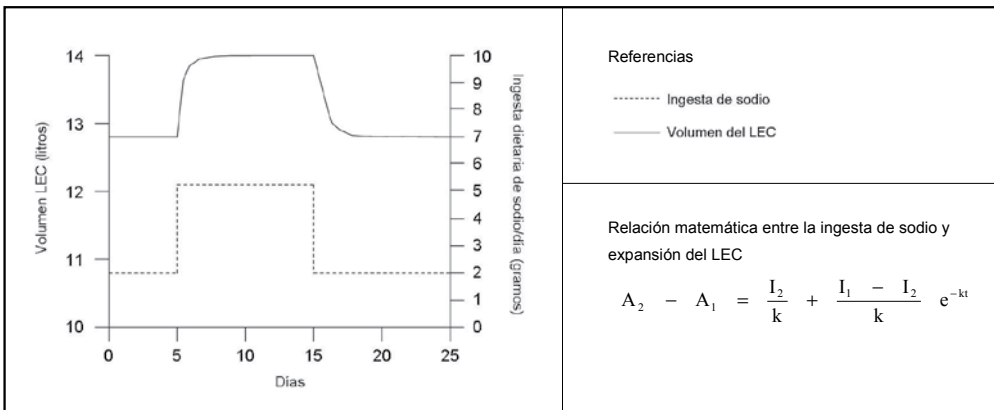


Figura 8.10: Efectos del cambio dietario de sodio (línea discontinua) sobre el volumen del LEC (línea continua). Se incrementó la ingesta diaria de sodio de 2 gr/día a 5 gr/día, se mantuvo durante 10 días y luego se retornó al valor de ingesta basal. Esta relación es derivada del modelo de Walsler en el cual se asumió que la tasa de excreción de sodio es proporcional al contenido de sodio corporal (A_1) por encima de un punto cero (A_0) en el cual, la excreción de sodio cesa. Esta relación puede ser expresada como $dA_1/dt = I - k(A_1 - A_0)$, donde I es la ingesta de sodio dietaria y t es tiempo. El volumen del LEC es derivado del contenido corporal de sodio dividido la concentración plasmática de sodio. Concordante con este modelo, cuando la ingesta de sodio se incrementa del nivel 1 al nivel 2, el volumen del LEC alcanza un nuevo estado estable exponencialmente con una constante de tiempo k en base a la ecuación explicitada en esta figura. Adaptado de Walsler M: *Phenomenological analysis of renal regulation of sodium and potassium balance. Kidney Int 1985, 27:837-841.*

comienza el proceso inverso, en donde el incremento en la excreción de sodio y por ende del volumen del LEC, comienza a disminuir. Dicha disminución hasta la normalización del volumen del LEC toma también días. En este período puede constatar un incremento de la natriuresis a pesar de una ingesta normosódica. Esta relación entre ingesta de sodio y modificaciones en el volumen del LEC fue descrita por primera vez en el año 1985 por Walser.

El mismo cambio en la ingesta de sodio (Figura 8.10) tiene una repercusión muy diferente en la presión arterial ya que solo ocasiona un incremento del 1% en la presión arterial media (PAM). Contrariamente, el incremento en la PAM de 1 mmHg está asociado con un incremento en la excreción diaria de sodio de 200 mEq.

Excreción de sodio

La ingesta de sodio, en realidad, posee menor importancia frente a los mecanismos renales regulatorios que modifican la tasa de excreción. La habilidad de los riñones de regular el volumen del LEC modificando la excreción de sodio es importante para mantener un adecuado volumen dentro del sistema vascular. La excreción renal de sodio está controlada por un sistema que integra mecanismos físicos, neurales y hormonales. Los sistemas principales involucrados en la retención de sodio incluyen al sistema renina –angiotensina– aldosterona (SRA) y al sistema simpático. Por otro lado, existen factores natriuréticos como el péptido natriurético atrial (PNA) y el óxido nítrico (NO) que juegan un rol importante promoviendo la excreción de sodio. Las presiones y los flujos, dentro de la microcirculación renal en conjunto con factores hormonales y neurales, interactúan para regular la excreción de sodio. La importancia cuantitativa de cada uno de estos sistemas en la regulación del balance de sodio es variable y está determinada por la condición fisiológica o fisiopatológica de cada individuo en particular.

Mantener un adecuado volumen dentro del sistema vascular asegura la perfusión tisular en múltiples situaciones fisiológicas. Si el sistema de la hormona antidiurética (ADH) y los mecanismos de la sed se encuentran intactos, los

cambios en el balance entre la ingesta y la excreción renal de sodio determinan la cantidad total corporal de sodio y el volumen del compartimiento extracelular. Así el mantenimiento del un LEC constante depende de la habilidad corporal de regular la cantidad de cloruro de sodio en dicho compartimiento. El organismo adquiere esta importante función regulatoria importante variando la excreción renal de sodio equiparando así el nivel de ingesta.

Sensores de cambios del volumen del líquido extracelular

El organismo monitorea el volumen del LEC en forma constante a través de sensores o receptores en diferentes regiones del cuerpo humano. Secundariamente a la respuesta de los sensores, los mecanismos efectores son activados para realizar ajustes apropiados en la excreción renal de sodio. El sector del compartimiento extracelular que es sentido por los receptores es el volumen plasmático, en particular el VCE. Dichos receptores se encuentran en zonas de baja y alta presión.

Los receptores de baja presión se encuentran en la vasculatura pulmonar y en la aurícula. Un incremento en la presión auricular en respuesta al incremento del volumen plasmático, activa dos mecanismos efectores que estimulan la excreción de sodio. Por un lado, disminuye la actividad nerviosa simpática renal por un mecanismo reflejo, y aumenta la liberación de PNA desde los miocitos auriculares. De forma contraria, un decremento en el volumen plasmático, reduce la presión auricular, lo cual determina un aumento en la actividad nerviosa simpática renal y disminución de la secreción de PNA.

Existen casos en los que el aumento del volumen plasmático conlleva a aumentos de la presión arterial. Ésta es detectada por los receptores de alta presión localizados en el callado aórtico y seno carotídeo. Incrementos en la presión arterial producen reducción de la actividad nerviosa simpática renal mediada por barorreceptores, mientras que un decremento en la presión arterial, lleva a aumentos en la actividad nerviosa simpática renal y la consiguiente retención de sodio.

Además, los cambios en el volumen plasmático pueden también ser detectados por dos

tipos diferentes de receptores renales volumen – dependientes. En este caso, la modificación de la presión arterial es sensada por receptores de presión ubicados en las arteriolas aferentes. Allí, la disminución de la presión arterial a nivel de la arteriola aferente estimula la secreción de renina, y por ende, la formación de angiotensina II (AT II), hormona estimulante de la retención renal de sodio. Por otro lado, los cambios del volumen plasmático pueden alterar la llegada de cloruro de sodio a las células de la mácula densa, que a su vez altera la secreción de renina. Un aumento de la volemia implica una mayor entrega de sodio a la mácula densa, lo cual disminuye la secreción de renina. En caso de hipovolemia, se desencadena el mecanismo inverso.

Así, vemos como las variaciones en el LEC son detectadas por diferentes sensores en el cuerpo. Estos cambios sensados estimulan mecanismos que ajustan la excreción de sodio apropiadamente para mantener el volumen del LEC dentro del rango de la normalidad.

Los factores hormonales y nerviosos puestos en juego alteran la excreción renal de sodio influenciando los principales determinantes de dicha excreción: el volumen de filtrado glomerular y la reabsorción de sodio tubular.

Así un incremento en la excreción de sodio puede deberse a aumento en la filtración glomerular o a disminución de la reabsorción de dicho ión a nivel tubular renal. Por el contrario, la disminución del filtrado glomerular o el aumento de la reabsorción de sodio, llevan a una disminución de la excreción renal de sodio.

Respuesta efectora

El control del volumen plasmático se encuentra bajo múltiples variables hormonales, físicas y neurales que modifican tanto la hemodinamia sistémica como la excreción renal de sodio (Tabla 8.2).

Angiotensina II

El sistema de renina-angiotensina (SRA) participa en la regulación de la presión sanguínea, así como en el mantenimiento del balance de líquidos y electrolitos. Las acciones biológicas del SRA están mediadas por la AT II, un octapéptido potente, a través de receptores específicos de angiotensina, en especial AT1 y AT2.

La arteriola aferente renal posee estructuralmente células especializadas conocidas como células yuxtaglomerulares. La especialización de estas células reside en su capacidad para sintetizar la prorenina, la cual es clivada

Tabla 8.2: Factores involucrados en la regulación del volumen plasmático. Se especifican factores hormonales, físicos y neurales. Para mayor especificación véase el texto.

Variables reguladores del volumen plasmático	Sistema modulado
Factores hormonales	
Angiotensina II	<ul style="list-style-type: none"> • Hemodinamia sistémica • Excreción de sodio
Aldosterona	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Dopamina	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Péptidos natriuréticos	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio • Hemodinamia sistémica
Óxido nítrico	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Factores físicos	
Fuerzas capilares peritubulares	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Flujo sanguíneo medular	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Presión de la arteria renal	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Natriuresis por presión	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Tasa de filtración glomerular	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Concentración plasmática de sodio	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio
Factores neurales	
Sistema nervioso simpático	<ul style="list-style-type: none"> • Excreción de sodio • Hemodinamia sistémica

para formar la enzima proteolítica renina. Esta es almacenada en la misma célula en gránulos secretorios que son liberados ante los estímulos habituales. Si el estímulo secretorio es prolongado se pone en juego un mecanismo sinérgico constituido por un reclutamiento de células proximales de las arterias interlobares para liberar mayor cantidad de renina. Este mecanismo posiblemente refleje el tiempo necesario para sintetizar más renina por parte de las células yuxtglomerulares.

Los estímulos mayores para la secreción de renina son la hipoperfusión y la estimulación simpática. Así la renina inicia una secuencia de reacciones químicas que conducen finalmente a la formación de AT II. La renina escinde el angiotensinógeno $\alpha 2$ -globulina derivado del hígado (y otros órganos incluido el riñón) para formar el deca péptido angiotensina I (AT I). Esta es posteriormente convertida al octapéptido AT II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA), enzima localizada principalmente en la circulación pulmonar a nivel del endotelio, células yuxtglomerulares y determinadas áreas del cerebro entre otros órganos. La conversión de AT I a AT II no es patrimonio exclusivo de la ECA; este paso también se realiza por medio de vías no-ECA tales como la quimasa, la carboxi-

peptidasa, la catepsina G y la tonina. La acción catalítica de la ECA se encuentra acoplada a otro sistema endógeno conocido como el sistema de cininógeno-bradiquinina. Este sistema es vasodilatador y funcionalmente opuesto al SRA. La ECA inactiva la bradiginina limitando de esta forma el efecto vasodilatador. Esta acción permite el desarrollo pleno del sistema presor ejercido por la AT II (Figura 8.11).

La ECA (cininasa II) es una metalopeptidasa de zinc ubicua que representa el paso enzimático final en la producción de la AT II a partir de AT I mediante la escisión del dipéptido C-terminal His-Leu de la AT I. De igual manera, la ECA inactiva la bradiginina mediante la liberación del dipéptido Phe-Arg, del extremo terminal del péptido. La ECA posee amplia especificidad de sustrato in vitro y es capaz de escindir di- y tripéptidos de la región C-terminal (en algunos casos del N-terminal) de otros péptidos, incluidos sustancia P, encefalinas, neurotensina, colecistocinina, bombesina y hormona liberadora de hormona luteinizante.

Si bien la concentración tisular de la ECA es más alta en el pulmón, es actualmente claro que existen otros tejidos capaces de sintetizarla. Así se han identificado múltiples sitios

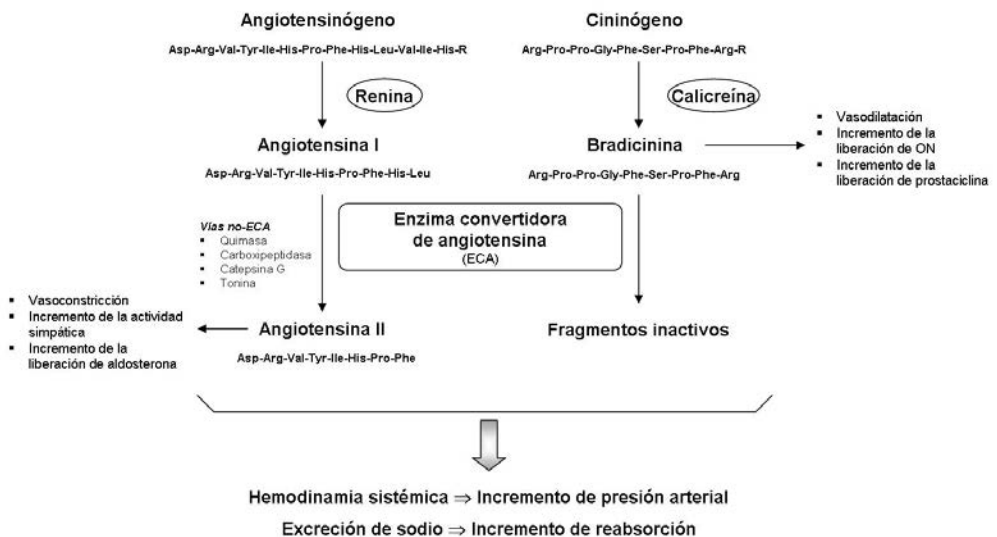


Figura 8.11: Mecanismo de acción de la ECA. Se grafican los sistemas paralelos y regulatorios implicados en la regulación de la excreción de sodio y presión arterial. Para mayor detalle véase el texto.

que expresan la síntesis de ECA con diferentes funciones en cada uno de ellos (Tabla 8.3).

Los efectos que la angiotensina posee en el sistema cardiovascular-renal son dos: la vasoconstricción sistémica y la retención renal de sodio y agua, creando de esa manera un circuito de retroalimentación a la hipovolemia o hipotensión. Los efectos de la AT II son mediados por receptores AT1 y AT2. Las acciones tubulares renales y vasculares son mediados por el receptor AT1, los efectos secundarios a la estimulación de los receptores AT2 están relacionados a la proliferación celular en forma predominante (Figura 8.12). Los receptores AT1 se encuentran distribuidos en glándulas suprarrenales, músculo liso vascular, riñón, corazón y cerebro (órganos circunventriculares, hipotálamo, núcleo supraquiasmático y núcleo

del tracto solitario). Los receptores AT2 se encuentran en tejidos fetales (con expresión transitoria) tales como mesénquima indiferenciado, tejidos conectivos y mesénquima que rodea al cartílago en desarrollo, así como en la médula suprarrenal, la aorta, el riñón y en varias áreas cerebrales del feto; en el adulto se localizan a nivel de la médula suprarrenal, cerebro y tejidos reproductores. El papel del efecto de la angiotensina en el feto es la diferenciación celular, motivo por el cual los inhibidores de la ECA se encuentran prohibidos ya que interfieren en la maduración fetal.

La reabsorción de sodio estimulada por la angiotensina se realiza por dos mecanismos: 1) por estimulación de la reabsorción de sodio en el TCP y 2) por la estimulación de la secreción de aldosterona por parte de la corteza de la

Tabla 8.3: Sitios extrapulmonares de síntesis de la ECA. El sistema de la ECA tisular actúa de modo paracrino e incluso autocrino y posee numerosas funciones acorde al órgano en el cual se sintetiza. En la tabla se asigna a cada tejido que sintetiza la ECA, las funciones que ésta desempeña.

Sitio	Función
Sistema cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> Regulación del flujo sanguíneo regional Modulación de la actividad simpática local Estimulación de hiperplasia e hipertrofia Permisividad de la acción directa de la angiotensina II Estimulación de factores de crecimiento Activación de protooncogenes Estimulación del NO y la prostaciclina desde el endotelio Modulación de la actividad inotrópica y cronotrópica del corazón Estimulación de síntesis de mediadores inflamatorios
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> Procesamiento de neuropéptidos Mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos Regulación de la presión sanguínea sistémica Estimulación del comportamiento con la bebida Modulación del apetito de sal Modulación de la liberación de las hormonas pituitarias Modulación de la función sensorial Regulación de los efectos sobre el aprendizaje y la memoria
Riñón	<ul style="list-style-type: none"> Regulación del balance de líquidos y electrolitos Regulación del flujo sanguíneo renal Regulación de la filtración glomerular Control de la liberación de renina
Suprarrenales	<ul style="list-style-type: none"> Estimulación de la síntesis y secreción de aldosterona Estimulación de la liberación de catecolaminas
Testículo	<ul style="list-style-type: none"> Inicio de la espermatogénesis Regulación de la maduración y motilidad espermáticas Procesamiento de gonadotropinas
Ovario	<ul style="list-style-type: none"> Regulación de la ovulación Estimulación de estrógenos
Fibroblastos y macrófagos	<ul style="list-style-type: none"> Control de la inflamación y reparación de tejidos

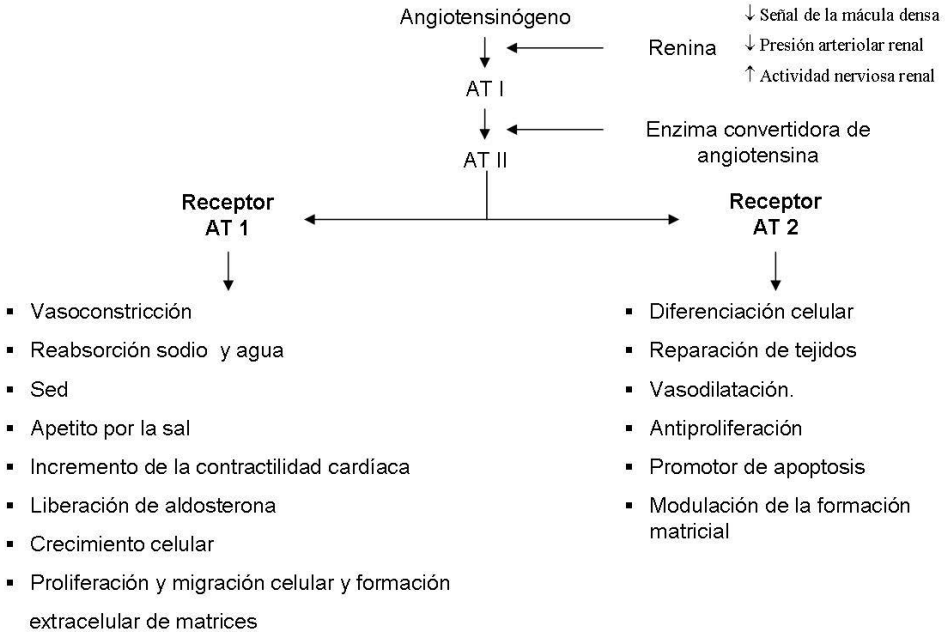


Figura 8.12: Efectos secundarios a la estimulación de los receptores de angiotensina tipo 1 y tipo 2. Los efectos secundarios a la estimulación de los receptores tipo 1 se encuentran orientados a la regulación de la presión arterial y a la reabsorción de sodio. La estimulación de los receptores tipo 2 se relacionan con la modulación de la cinética celular.

glándula suprarrenal. El incremento de la reabsorción proximal de sodio se realiza mediante la estimulación del contratransporte Na^+/H^+ (Figuras 8.2 y 8.3), en donde la angiotensina puede ser responsable de hasta el 40-50% del sodio y agua reabsorbidos, principalmente en el segmento S1. La aldosterona incrementa la reabsorción de sodio en el TCC (véase apartado “Aldosterona”).

Los efectos de la angiotensina sobre la hemodinamia sistémica son mediados mayoritariamente por los receptores AT1. La estimulación de dichos receptores ocasiona vasoconstricción con lógica disminución del radio vascular. Esto incrementa la resistencia periférica y repercute en incremento de la presión arterial sistémica.

Otro efecto trascendental en la hemodinamia es la regulación del diámetro de la arteriola eferente, lo cual es imprescindible para asegurar una tasa de filtración glomerular adecuada. La hipoperfusión de la arteriola aferente libera renina como respuesta compensatoria

con formación de AT II. La vasoconstricción inducida por la AT II a nivel de la arteriola eferente incrementa la presión intracapilar que repercute a lo largo de todo el capilar glomerular hasta la arteriola aferente, mecanismo posible debido a la disposición en serie de las resistencias de ambas arteriolas entre sí. Este incremento mantiene la presión necesaria para compensar la filtración disminuida por hipoperfusión arteriolar aferente. El diámetro basal de la arteriola eferente es menor que el de la arteriola aferente, consecuentemente el incremento en la resistencia de la arteriola eferente puede ser hasta 3 veces mayor que la de la arteriola aferente. Esta discrepancia es debido a que la resistencia es función inversa de la cuarta potencia del radio.

La AT II posee varias acciones extra a las descritas hasta aquí (Figura 8.13).

Aldosterona

La aldosterona es una hormona lipídica cuyo papel en la regulación del volumen plasmático

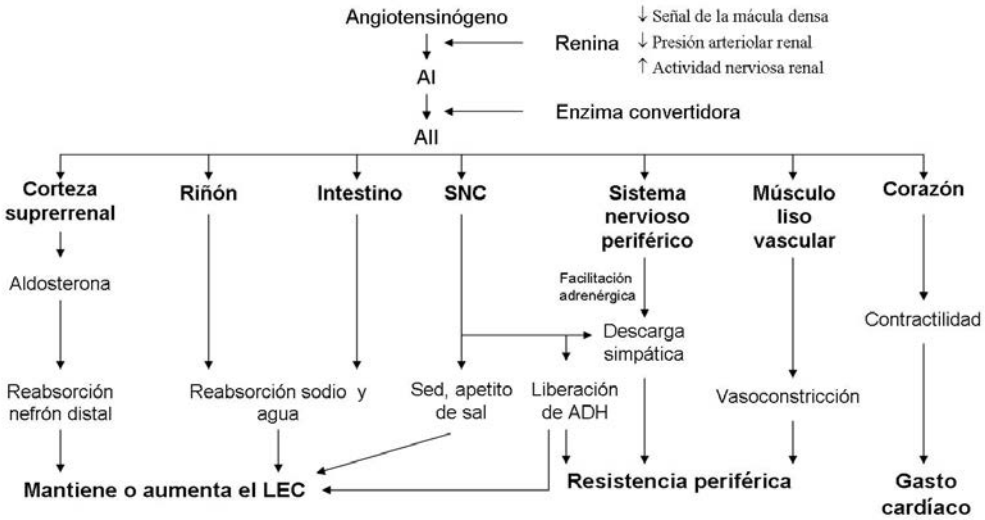


Figura 8.13: Efectos de la angiotensina II a nivel de órganos extrarrenales y a nivel del riñón. Para mayor detalle véase el texto.

se encuentra bien establecido. Su acción, más allá de la restitución del volumen plasmático por reabsorción de sodio y agua, implica una influencia en el manejo renal de potasio e hidrógeno. La síntesis de aldosterona ocurre en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal a partir del colesterol. Luego de una serie de reacciones enzimáticas microsomales, la aldosterona se sintetiza finalmente por la acción de la enzima mitocondrial P450 C11 aldosterona sintasa (CYP11B2). La liberación se produce por la presencia de hiperkalemia y por AT II y es inhibida por el PNA. La AT II incrementa su concentración cuando se libera renina del aparato yuxtaglomerular. La liberación de renina es producida por la estimulación β_1 -adrenérgica y por condiciones clínicas que tengan en común una hipoperfusión de la arteriola aferente (disminución del volumen circulante efectivo, estenosis de la arteria renal, etc). La AT II, además de estimular la secreción de aldosterona de la corteza de la glándula suprarrenal, posee un potente efecto vasoconstrictor y estimula la reabsorción proximal de bicarbonato.

Una vez liberada la aldosterona, se transporta en sangre unida a una proteína transportadora y posteriormente ingresa al interior de

la célula principal del TCD y TCC vía membrana basolateral (Figura 8.14).

La acción de la aldosterona no se limita únicamente al TCD y TCC; su acción se extiende a otra gran variedad de tejidos entre los que figuran epitelio del colon distal, epitelios pulmonares, canales excretores de las glándulas salivales y sudoríparas, keratinocitos, células del sistema nervioso central (especialmente hipocampo), cardiomiocitos, células endoteliales, musculares vasculares lisas y adipocitos.

Debido a su naturaleza liposoluble, atraviesa la membrana de la célula blanco sin necesidad de transportadores intermedios, mediante difusión simple.

La acción de la aldosterona consta de una respuesta genómica y otra no genómica.

Respuesta genómica

Una vez en el LIC, la aldosterona se une al receptor. La aldosterona posee la capacidad de unirse a dos tipos de receptores: el receptor de mineralocorticoides (de alta afinidad o tipo I) y el receptor de glucocorticoides (de baja afinidad o tipo II). Las acciones en el epitelio renal las ejerce mediante el receptor mineralocorticoide (RM). El receptor se encuentra en el citoplasma de la célula asociado a proteínas

de shock térmico hsp90 y hsp70 e inmunofilinas formando un complejo que mantiene al receptor en forma inactiva. La unión de la aldosterona con este complejo libera al RM de las proteínas mediante un cambio conformacional. Así, el complejo hormona-receptor ingresa al interior nuclear a través de los poros de la membrana, proceso en el que intervienen proteínas específicas tales como la importina α , la importina β y proteínas G monoméricas acopladas a la hidrólisis de GTP. Una vez en el núcleo, el complejo actúa como factor de transcripción reconociendo las secuencias nucleotídicas en las regiones promotoras de los genes diana, conocidos como “*Glucocorticoid Response Element*” (GRE).

La respuesta consta de dos fases diferentes: la fase temprana o precoz y la fase tardía.

- Fase temprana: Se observa a partir de los 30 minutos y se caracteriza por la capacidad de modulación de la actividad de los transportadores de Na^+ y K^+ pre-existentes incrementando las propiedades cinéticas de dichas estructuras. Esto se concreta con la translocación de los canales epiteliales de sodio, precursores de las unidades constitutivas de la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ y el co-transportador Na^+/Cl^- sensible a tiazidas. Entre los genes inducidos precozmente por la aldosterona destacan las proteínas Sgk-1 (serum and glucocorticoid regulated kinase), CHIF (Channel Inducing factor), Ki-Ras, GILZ (Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper) y NDRG2 (N-Myc Downstream Regulated Gene 2). Esta fase se observa con cambios agudos en el balance de sodio y agua, permitiendo de esta manera celeridad en la recuperación de las variables fisiológicas.
- Fase tardía: Se observa a partir de las 3 horas y es consecuencia de un estímulo prolongado de la aldosterona. En ella se insertan canales de potasio en la superficie luminal denominados ROMK (renal outer medullary K^+ channel) y terminan de ensamblar la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ adicionando más subunidades.

Una vez ensambladas más bombas $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ e insertos los canales de sodio y potasio en la membrana luminal, comienza la

reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Para lograr tal efecto, la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ incrementa su actividad (por mayor número) y estimula la salida de sodio hacia el capilar, esto permite que la concentración de sodio en el LIC sea baja y permita el ingreso de sodio desde el lumen al LIC por diferencia de concentración y de potencial eléctrico. La mayor actividad de la bomba también estimula el ingreso de potasio desde el capilar hacia el LIC, esto incrementa la concentración citoplasmática de potasio creando un gradiente de concentración que estimula el flujo de potasio desde el LIC hacia el lumen tubular.

Respuesta no genómica

Esta respuesta se caracteriza y se diferencia de la anterior en que puede actuar dentro de los pocos segundos de iniciado el estímulo y comprende efectos celulares y paracelulares. Estos efectos son independientes de la regulación en la expresión de nuevos genes y a diferencia de la respuesta genómica, no es inhibida por la espironolactona, por lo cual se deduce que no es dependiente del RM.

- Respuesta celular: Se postula la existencia de receptores de membrana (a pesar de ser hormona de naturaleza lipídica) para justificar la acción ultra rápida, si bien hasta la fecha no ha podido identificarse tales estructuras. Existe evidencia que la aldosterona tendría la capacidad de modular la concentración intracelular de segundos mensajeros como el diacilglicerol (DAG), el AMPc, el calcio intracelular, el pH intracelular o el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y/o activando kinasas tales como MAPK (mitogen-activated protein kinases) o PKCa (protein-kinasa alfa). Estos eventos conducirían finalmente al incremento de la conductancia al sodio por estimulación de los transportadores pre-existentes.
- Respuesta paracelular: La aldosterona ejercería su acción no genómica paracelular modificando la permeabilidad de las uniones estrechas intercelulares (UE) o tight junction. Las UE no son meramente estructuras de adhesividad intercelular, sino que se ha demostrado que actúan de

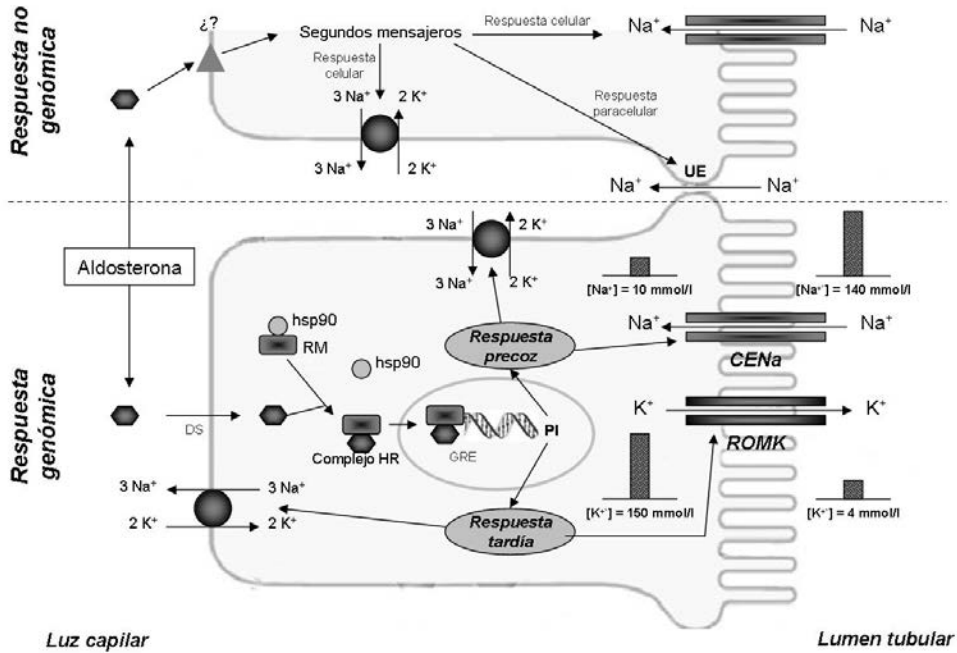


Figura 8.14: Esquematación de la acción de la aldosterona. Puede observarse un mecanismo dual: una acción genómica y otra acción no-genómica. La acción genómica implica el mecanismo conocido para toda hormona de naturaleza esteroidea, es decir, unión del ligando con su receptor citoplasmático, internalización nuclear del mismo, mecanismos de transcripción y respuesta, que en esta caso en particular, puede observarse una respuesta temprana y otra tardía. La respuesta no-genómica implicaría la unión de la aldosterona con un receptor ubicado en la membrana de la célula tubular (a pesar de su naturaleza lipídica) y modulación consecutiva de segundos mensajeros; esto conduciría a una respuesta celular, estimulando la bomba Na^+/K^+ ATPasa y translocando canales pre-existentes, y una respuesta paracelular incrementando la permeabilidad de las uniones estrechas. UE: uniones estrechas, CENa: canales epiteliales de sodio, ROMK: renal outer medullary K^+ channel, GRE: Glucocorticoid Response Element, hsp90: heat shock protein 90, RM: receptor de mineralocorticoide, DS: difusión simple. Para mayor detalle, véase el texto. *Gráfico original del autor.*

barrera biofísica determinando las propiedades de permeabilidad de un tejido dado. La composición química de estas estructuras están representadas por diferentes proteínas tales como ocludinas, claudinas y proteínas ZO y poseen la capacidad de interactuar con proteínas del cito-esqueleto. La aldosterona es capaz de modular rápidamente la permeabilidad paracelular, efecto íntimamente ligado a la fosforilación de ciertas proteínas de las UE como la claudina 4.

Dopamina

El rol de la dopamina en el sistema nervioso central es el control de la función motora y

comportamiento; más allá de estas funciones bien establecidas, la dopamina ha sido reconocida como una importante hormona periférica moduladora de la excreción de sodio y de la presión arterial secundaria a sus acciones célula a célula dentro del riñón (Figura 8.15). La dopamina es sintetizada en grandes cantidades en el TCP por recaptación de la L-DOPA filtrada, la cual es internalizada a la célula tubular por un mecanismo de cotransporte sodio-L-DOPA presente en la membrana luminal de dichas células. Una vez en el citosol de la célula del TCP, la L-DOPA es rápidamente descarboxilada a dopamina por la DOPA-decarboxilasa, enzima que es estimulada por la alta ingesta de sodio e inhibida por la baja ingesta del mismo ión. La

dopamina así formada puede salir del LIC por la membrana luminal o bien por la membrana basolateral. El abastecimiento de L-DOPA al TCP es un determinante principal de la dopamina formada y secretada. Sin embargo el flujo de dopamina desde la célula del TCP se encuentra preferencialmente dirigido hacia la luz tubular más que al espacio peritubular cuando el incremento en la dopamina urinaria excede al incremento de la dopamina en el intersticio renal. Esto sugiere que la dopamina se encuentra altamente internalizada dentro del riñón. La accesibilidad a sus receptores determina los cambios funcionales respecto a la excreción de sodio y a la regulación de la presión arterial.

Los receptores renales de la dopamina están constituidos en dos grupos: los receptores simil dopamina 1 (D_1 -like) y 2 (D_2 -like). Los receptores tipo 1 constan de dos subtipos, los $D1$ y los $D5$, ambos acoplados a la estimulación de la proteína G y con efecto estimulatorio sobre la adenilciclase. Los receptores tipo 2 están conformados por 3 subtipos, los $D2$, $D3$ y $D4$, todos asociados con efectos inhibitorios sobre la proteína G y la adenilciclase. Ambos grupos de receptores son expresados en el riñón a nivel post-uniones estrechas. El receptor $D1$ se encuentra en el músculo liso de las arteriolas renales, células yuxtglomerulares, células tubulares proximales y células del túbulo colector cortical. El receptor $D3$ se halla localizado en arteriolas, glomérulos y células del TCP y TCC. El receptor $D4$ solo se ha encontrado en el TCC.

La familia de receptores $D1$ -like juegan un importante papel en la regulación de la reabsorción tubular de sodio donde la dopamina ejerce un importante efecto natriurético. Tal efecto es posible debido a la inhibición de la reabsorción de sodio a nivel del TCP y TCC. Es importante destacar que este efecto es independiente de la acción vasodilatadora de la dopamina exógena que depende del incremento en la concentración de la dopamina circulante. En el contexto de un balance de sodio normal, la dopamina intrarrenal endógena es un regulador fisiológico determinante de la excreción urinaria de sodio. El empleo de antagonistas específicos de los receptores $D1$ ha demostrado que alrededor del 50% de la excreción de

sodio se encuentra bajo control dopaminérgico endógeno. La administración de dicho antagonista específico genera una antinatriuresis dosis-dependiente (sin cambios en la TFG ni en el FSR) que cesa una vez interrumpida la infusión del mismo.

La dopamina actúa como una sustancia paracrina, modulando localmente la excreción renal de sodio. La capacidad de la dopamina para controlar la excreción renal de sodio puede estar ausente durante la deshidratación, la restricción de sodio o bien ante una marcada carga de sodio.

El mecanismo mediante el cual la dopamina induce natriuresis es complejo (Figura 8.15). La dopamina ejerce una serie de señalizaciones intracelulares para lograr tal objetivo y establece un efecto directo e indirecto sobre la natriuresis. Una vez sintetizada, la dopamina egresa de la célula por sus dos polos: la membrana luminal y la membrana basolateral. La secuencia que sigue en cada polo es disímil.

A nivel de la membrana luminal, la dopamina se une a su receptor $D1$, el cual estimula la adenilciclase con síntesis de AMPc y activación de la proteinquinasa A (PKA). La PKA conduce a fosforilación de proteínas reguladoras que generan modificaciones de las subunidades catalíticas del mecanismo de contratransporte Na^+-H^+ conduciendo a la inhibición del mismo y del cotransporte Na^+-Pi . Otra forma de inhibición del contratransporte Na^+-H^+ por la dopamina es mediante la estimulación de la síntesis de eicosanoides tales como el 20-HETE. A nivel del TCP la actividad del contratransporte Na^+-H^+ puede ser también inhibida directamente por receptores $D1$ -like vía proteína G independientemente del AMPc y de los mecanismos de fosforilación. La inhibición del contratransportador Na^+-H^+ ocasiona un decremento del flujo de sodio y, por ende, conduce a una disminución de la concentración de sodio intracelular. La concentración intracelular de sodio es el principal determinante de la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ y su disminución conduce directamente a la disminución de la actividad de la misma.

A nivel de la membrana basolateral la dopamina inhibe la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ en la totalidad del nefrón mediante su interacción

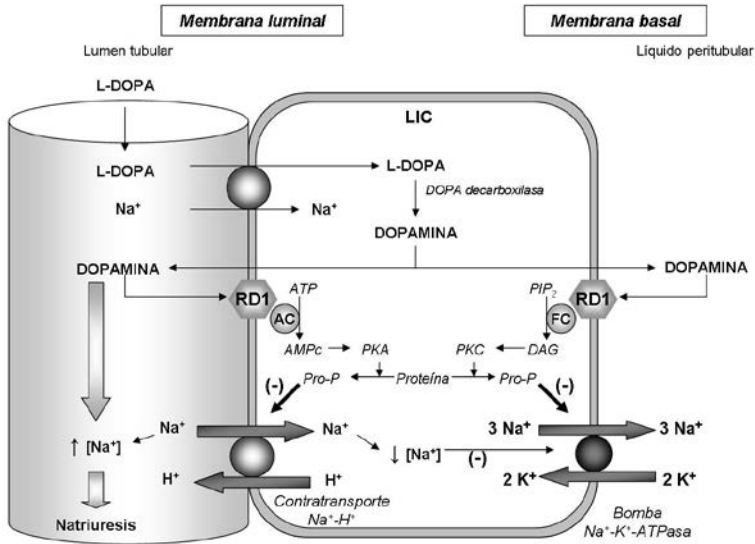


Figura 8.15: Mecanismos de la dopamina sobre la excreción de sodio. Se representa los eventos intracelulares de señalización y los eventos intraluminales y peritubulares que conducen al incremento en la excreción renal de sodio. El punto crítico del efecto natriurético de la dopamina es la inhibición de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa presente en la membrana basolateral. PKA: proteinquinasa A, PKC: proteinquinasa C, DAG: diacilglicerol, PIP₂: 1-fosfatidil-1D-mio-inositol 4,5-bisfosfato, RD1: receptor dopaminérgico tipo 1, AC: adenilciclasa, FC: fosfolipasa C, Pro-P: proteína fosforilada. Para una explicación detallada véase el texto. *Gráfico adaptado de Carey R. Renal Dopamine System: Paracrine Regulator of Sodium Homeostasis and Blood Pressure. Hypertension. 2001;38:297-302.*

con el receptor D1. La interacción dopamina-receptor estimula la fosfolipasa C, la cual cataliza la reacción química entre el 1-fosfatidil-1D-mio-inositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) y el agua generando inositol 1,4,5-trisfosfato (IP₃) y el diacilglicerol (DAG). El DAG estimula la proteinquinasa C (PKC) la que media la fosforilación de la subunidad catalítica de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa inhibiendo directamente su actividad enzimática. La fosforilación puede inducir a internalización e inactivación de la enzima. La inhibición de la bomba es nefrón específica. A nivel del TCP se encuentran involucradas la PKA y la PKC en tanto que en el asa de Henle y TCC sólo participa la PKA.

Así, la inhibición de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa se efectúa directamente por acción de los efectos de la dopamina a nivel de la membrana basolateral e indirectamente mediante la inhibición del contrartransportador Na⁺-H⁺ disminuyendo la concentración de sodio intracelular (principal determinante regulatorio de la actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa).

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos constituyen un grupo de compuestos moleculares cuyas funciones se encuentran íntimamente ligadas al mantenimiento de la homeostasis del agua y electrolitos, particularmente el sodio. Se han reconocido cuatro péptidos natriuréticos distintos y por lo menos tres son producto de genes separados y están sujetos a regulación independiente. El primero en identificarse fue el PNA. Se identificaron después otros tres péptidos natriuréticos relacionados estructuralmente, el péptido natriurético cerebral (PNB), el péptido natriurético de tipo C (PNC) y la urodilatina. En la actualidad se ha identificado 12 péptidos natriuréticos con diferentes sitios de síntesis y prácticamente iguales acciones sobre la natriuresis, diuresis y PAM. Los últimos péptidos identificados son los péptidos natriuréticos like TPN-a, TPN-b y TPN-c. El análisis farmacológico de estos tres péptidos confirmaron su acción natriurética pero con significativas diferencias a pesar de secuencias estructurales altamente similares (Tabla 8.4).

El término péptidos natriuréticos se ha mantenido a pesar de que esos péptidos ejercen otras muchas funciones distintas a la natriuresis tal como se listan en la (Tabla 8.5).

Todos los péptidos natriuréticos ejercen sus efectos biológicos al interactuar con receptores específicos. Técnicas moleculares de clonación han identificado por lo menos tres diferentes subtipos de receptores de péptidos natriuréticos (NPR) en humanos: NPRa, NPRb y NPRc. Estos receptores se hallan ligados a la guanilatociclasa presente en la membrana de las células diana. Una excepción la representan los péptidos TNP-a y TNP-b.

El PNA ejerce diferentes acciones entre las que se encuentran propiedades diuréticas, natriuréticas, vasorrelajantes y antiproliferativas. A dosis del doble del valor basal ocasiona natriuresis sin modificar la presión sanguínea a menos que la infusión sea prolongada. Se ha constatado que el PNA produce contracción

de volumen intravascular posiblemente por mecanismo dual y sinérgico: 1) incremento de la diuresis secundaria a la inducción inicial de la natriuresis y 2) translocación acuosa compartimental desde el lecho capilar al compartimento intersticial. El mecanismo de acción diurética de los péptidos natriuréticos es complejo. El PNA incrementan la TFG a pesar de las disminuciones en la presión arterial sistémica y flujo sanguíneo renal. Esta aparente disociación se explica por las acciones hemodinámicas que ejerce este péptido, el cual ocasiona constricción de la arteriola eferente en simultaneidad con dilatación de la arteriola aferente. Estos cambios de radios vasculares y su particular disposición en serie (no en paralelo) permiten el incremento aludido de la TFG sin cambios de jerarquía en la PAM. A diferencia del PNA, el PNB ejerce su efecto natriurético son modificación de la TFG. El PNA inhibe el transporte de sodio en el túbu-

Tabla 8.4: Propiedades de los péptidos natriuréticos identificados hasta la fecha. PNA: péptido natriurético atrial, PNB: péptido natriurético cerebral, PNC: péptido natriurético tipo C, PND: péptido natriurético dendroaspis (originalmente aislado en 1999 del veneno de la serpiente Mamba verde *Dendroaspis angusticeps*), LANP: péptido natriurético atrial de acción prolongada, TNP: péptido natriurético like (aislados del veneno de la víbora *Oxyuranos microlepidotus* en 2005). TGI: tracto gastrointestinal, SNC: sistema nervioso central. Estos péptidos aún no han podido asignarse el lugar de síntesis. ↑: incremento, ↓: disminución, -: sin efecto significativo. *Tabla adaptada de Vesely, DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285: F167-F177.*

Péptido natriurético	Peso molecular	Sitio de síntesis	Natriuresis	Diuresis	Presión arterial media
PNA	3,078	Aurícula, ventrículo, TGI, pulmón, riñón, cerebro, glándula adrenal	↑	↑	↓
PNB	3,462	Aurícula, ventrículo, cerebro, glándula adrenal	↑	↑	↓
PNC	2,198	Endotelio, SNC	-	↑	↓
PND	4,191	Aurícula, ventrículo	↑	↑	↓
Urodilatina	3,503	Riñón	↑	↑	↓
Adreno medulina	6,029	Riñón, glándula adrenal	↑	↑	↓
LANP	3,508	Aurícula, ventrículo, TGI, pulmón, riñón, cerebro, glándula adrenal	↑	↑	↓
Dilatador vascular	3,878	Aurícula, ventrículo, TGI, pulmón, riñón, cerebro, glándula adrenal	↑	↑	↓
Péptido caliuurético	2,184	Aurícula, ventrículo, TGI, pulmón, riñón, glándula adrenal	-	↑	↓
TNP-a	3,651	?	↑	↑	↓
TNP-b	3,661	?	↑	↑	↓
TNP-c	4,112	?	↑	↑	↓

Tabla 8.5: Acciones de los péptidos natriuréticos a nivel del sistema cardiovascular, renal, glándula suprarrenal, sistema nervioso, pulmonar y tejido adiposo. *Tabla adaptado de Sánchez G. Péptidos natriuréticos. Clínica y laboratorio Química Clínica 2004; 23 (6) 410-416.*

Efectos de los péptidos natriuréticos	
Acciones a nivel cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción de la resistencia vascular periférica (relajación del músculo liso vascular) • Reducción de la presión arterial • Aumento de la permeabilidad capilar • Vasodilatación • Efectos antiproliferativos sobre el músculo liso • Remodelación vascular
Acciones a nivel renal	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la natriuresis • Aumento del filtrado glomerular • Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona
Acciones a nivel de la glándula suprarrenal	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibición de la síntesis y secreción de aldosterona
Acciones a nivel del sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la secreción de vasopresina • Disminución del tono simpático • Modulación de la transmisión noradrenérgica • Disminución de la sensación de la sed
Acciones a nivel del sistema pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> • Relajación del músculo liso pulmonar
Acciones a nivel del tejido adiposo	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de la lipólisis

lo proximal y en el conducto colector medular interno. Además, el PNA y el PNB inhiben la secreción de aldosterona por las células suprarrenales. El PNB causa una caída o ningún cambio en la actividad de la renina plasmática. El PNA, pero no el PNB, inhibe la respuesta de la aldosterona plasmática a la AT II.

La urodilatina induce diuresis, natriuresis e inhibición de la secreción de renina. La acción natriurética de la urodilatina es mediada por un incremento de la TFG y por efectos directos inhibitorios de la reabsorción de sodio a nivel de túbulos distales. El efecto natriurético de la urodilatina es más fuerte que el del PNA lo que ha llevado a postular que la urodilatina es el principal péptido en la regulación de la excreción de sodio.

Más allá de los efectos del incremento de la natriuresis, los péptidos natriuréticos exhiben cambios hemodinámicas sistémicos. El PNA reduce la resistencia vascular periférica y la presión sanguínea mientras que las infusiones de dosis más altas causan una disminución de la presión sanguínea acompañada de una elevación en la resistencia vascular periférica, probablemente como resultado de la activación de hormonas contrarreguladoras. Por otra parte el

PNB a dosis bajas no causa cambio significativo en la presión sanguínea o la frecuencia cardiaca. Cuando se administra en dosis más altas a sujetos humanos normales, el PNB provoca disminución en la resistencia vascular sistémica y en la presión sanguínea, un incremento en el índice cardiaco, reducciones significativas en la presión de enclavamiento capilar pulmonar, resistencia vascular pulmonar y presión auricular derecha. El PNA y el PNB pueden atenuar la vasoconstricción causada por la infusión de norepinefrina o AT II; así, el PNA y el PNB pueden modular cambios en la presión sanguínea causada por otros mecanismos homeostáticos neuroendocrinos y factores endoteliales locales.

Si bien el papel del PNA sobre el equilibrio hidro-electrolítico y la presión arterial es mediado vía sus efectos renales y vasculatura, los efectos del PNA en el sistema nervioso central también contribuyen al equilibrio de agua y electrolitos y a la regulación hemodinámica. El PNA disminuye el tono simpático mediante una acción sobre el tallo encefálico, presuntamente a nivel hipotalámico y mediante una acción inhibitoria tónica en el núcleo del tracto solitario.

El PNC estaría involucrado en la regulación de la neurotransmisión presináptica noradrenérgica.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina en el endotelio, así como también en otras células renales por la acción de la enzima óxido nítrico sintetasa. Las tres isoformas de NO sintetasa se hallan en el riñón, y aparentemente la síntesis del NO aumenta en respuesta al incremento en la ingesta de sodio y otros estímulos como el incremento en la presión de perfusión renal. No es bien comprendido el mecanismo por el cual el NO afecta la excreción de sodio, pero se cree que lo haría a través de aumento del volumen del filtrado glomerular e inhibición en la reabsorción tubular de sodio, principalmente en el túbulo colector. Además el NO aumenta el flujo sanguíneo medular y aumenta la presión hidrostática intersticial renal. A su vez el NO podría

incrementar la reabsorción de sodio antagonizando acciones tubulares renales de la AT II.

El bloqueo endógeno de la producción de NO reduce la excreción de sodio; además el bloqueo crónico de esta vía, resultaría en formas de hipertensión sal sensibles. De esta forma, el NO se encuentra involucrado en la regulación normal del volumen del líquido extracelular y la presión arterial (Figura 8.16).

Fuerzas capilares peritubulares

Un desequilibrio entre la presión hidrostática y coloidsmótica gobierna el grado de reabsorción a través de los capilares peritubulares de la misma forma que estas fuerzas físicas controlan la filtración en los capilares glomerulares. Así, los cambios en la hemodinamia renal y en la presión coloidsmótica pueden alterar la reabsorción de solutos y fluido en el capilar peritubular, la presión hidrostática y coloidsmótica intersticial, y por último, la reabsorción desde los túbulos renales. Igualmente, las alte-

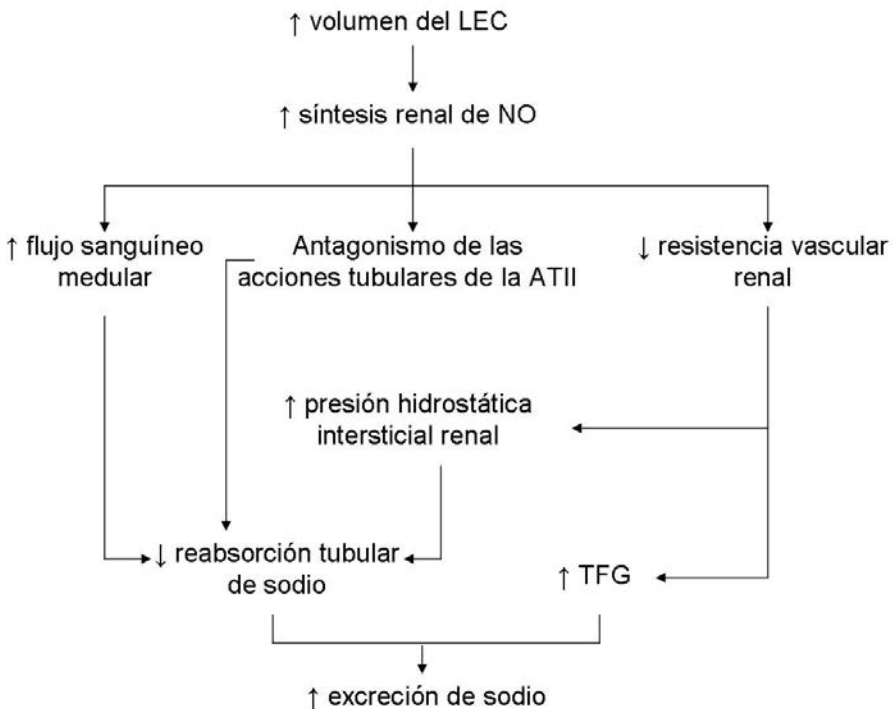


Figura 8.16: Secuencia de eventos mediante los cuales el óxido nítrico conduce a un incremento en al excreción de sodio. LEC: líquido extracelular, NO: óxido nítrico, TFG: tasa de filtración glomerular. *Gráfico adaptado de Granger J. Regulation of extracellular fluid volumen by integrated control of sodium excretion. Am J Physiol. 1998;275:S157-S168.*

raciones primarias en la reabsorción tubular, también pueden influir sobre las presiones en el compartimiento intersticial, y por último, la reabsorción a nivel del capilar peritubular.

El volumen del líquido intersticial renal, y consecuentemente su presión hidrostática, está determinada por la diferencia entre el volumen de líquido proveniente de la reabsorción tubular, y la pérdida de líquido del intersticio debido a la reabsorción de los capilares peritubulares. En el estado estable, la reabsorción del capilar peritubular debe ser igual a la reabsorción tubular renal.

La expansión del LEC aumenta la presión hidrostática capilar peritubular (debido a vasodilatación renal y/o aumento de la presión arterial) y disminuye la presión coloidosmótica (debido a disminución en la fracción de filtración). Estos cambios, reducen el grado de reabsorción de sodio y agua en el túbulo proximal renal. A la inversa, una disminución del LEC, resultará en disminución de la presión hidrostática del capilar peritubular y en aumento de la presión coloidosmótica, aumentando la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal.

Se piensa que los cambios en las fuerzas físicas del capilar peritubular, influyen en la reabsorción de sodio por cambios en el volumen del intersticio renal o aumento de la presión hidrostática (Figura 8.17)

Aunque el mecanismo exacto del por qué la presión hidrostática intersticial renal (PHIR) influye la reabsorción de sodio y agua se desconoce, se cree que ocasiona incremento de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo proximal, al inhibir el transporte pasivo de sodio y agua. Una hipótesis es que, un aumento en el volumen intersticial renal y/o aumento de la presión, aumenta la permeabilidad de las uniones estrechas entre las células del túbulo proximal. Este efecto, podría incrementar las pérdidas de sodio desde el intersticio hacia la luz tubular. El efecto neto sería una reducción de la reabsorción de sodio y agua a través del túbulo proximal.

Flujo sanguíneo medular

Se ha demostrado que modificaciones hemodinámicas en la médula renal afectan el transporte pasivo en el Asa de Henle. Un incremento en el flujo sanguíneo medular renal conlleva a un lavado del intersticio hipertónico medular renal. La disminución de la hipertonicidad medular reduce el gradiente de presión osmótica intersticio-luz tubular condicionando de esa manera una disminución de la reabsorción de agua desde el asa descendente delgada de Henle, la cual es relativamente impermeable al sodio, hacia el intersticio. Así, un aumento de volumen de fluido en la luz tubular con

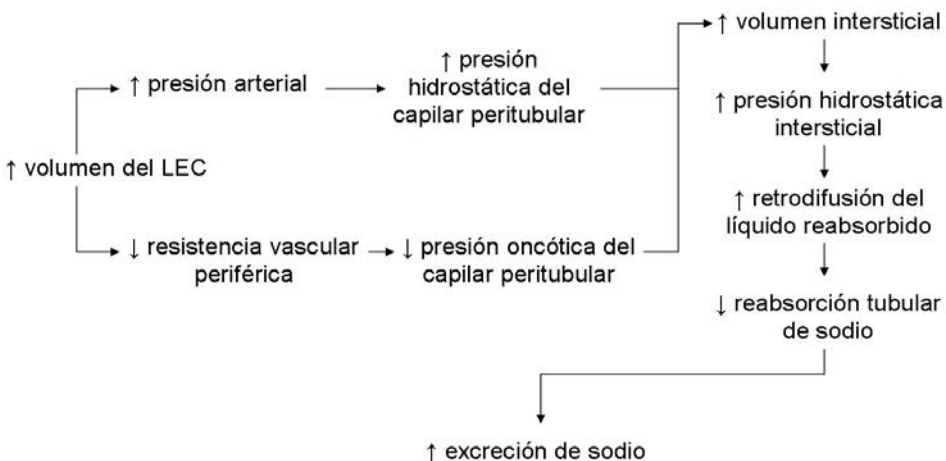


Figura 8.17: Influencias de los factores físicos peritubulares sobre la excreción de sodio. *Gráfico adaptado de Granger J. Regulation of extracellular fluid volumen by integrated control of sodium excretion. Am J Physiol. 1998;275:S157-S168.*

la misma cantidad de sodio (pero con menor concentración de éste) es entregado al asa ascendente delgada de Henle. La reducción en la concentración de sodio, disminuye la reabsorción de sodio en ese segmento del nefrón, y más sodio es entregado a las regiones distales del túbulo con su eventual excreción (Figura 8.18). Contrariamente, la reducción del flujo sanguíneo medular produce un aumento de la reabsorción de sodio por el mecanismo inverso.

Existen numerosos factores neurohormonales que afectan la circulación medular renal, como angiotensina, norepinefrina, PNA y factores autacoides locales como prostaglandinas y NO.

Natriuresis por presión

El aumento de la presión de perfusión renal, estimula la excreción de sodio, fenómeno conocido como natriuresis por presión. En sujetos normales, una pequeña elevación de la presión sanguínea resulta en incremento relativamente importante en la excreción urinaria de sodio y agua (Figura 8.19). A diferencia de otros mecanismos regulatorios respecto al manejo tubular de sodio, el fenómeno conocido como natriuresis por presión no requerirían mediadores humorales ni neurales ya que cambios en el volumen afectan directamente el gasto cardiaco y, por ende, la presión arterial sistémica. Los cambios en la excreción de sodio, en respuesta a modificaciones de la presión

de perfusión renal, probablemente se deban a alteraciones en la reabsorción tubular de sodio, porque el volumen de filtración glomerular y la carga filtrada de sodio se encuentran correctamente autorregulados. Los mecanismos, a través de los cuales, la presión de perfusión renal modifica la excreción y, específicamente, la reabsorción de sodio, no han sido completamente elucidados. Se ha postulado que la disminución en la reabsorción de sodio toma lugar en el asa de Henle y posiblemente en el túbulo proximal de los nefrones yuxtamedulares. Algunos investigadores proponen que el aumento de la presión sistémica es transmitido vía vasa recta al intersticio medular a pesar de una correcta autorregulación de la perfusión renal. El aumento de la presión intersticial conduce a la disminución de la reabsorción de sodio mediante dos mecanismos: 1) El incremento en la presión capilar disminuye el movimiento de agua y solutos desde el intersticio hacia el capilar evitando el retorno a la circulación sistémica y 2) el aumento de la presión intersticial transloca fluido hacia el lumen del segmento descendente del asa de Henle (permeable al agua) contraponiéndose al normal flujo de agua de dicho segmento por el gradiente de presión osmótica creado por el intersticio hiperosmótico. Esto conduce a una disminución de la concentración de sodio del fluido tubular en el segmento descendente (a pesar de no modificar la cantidad de sodio) que es entre-

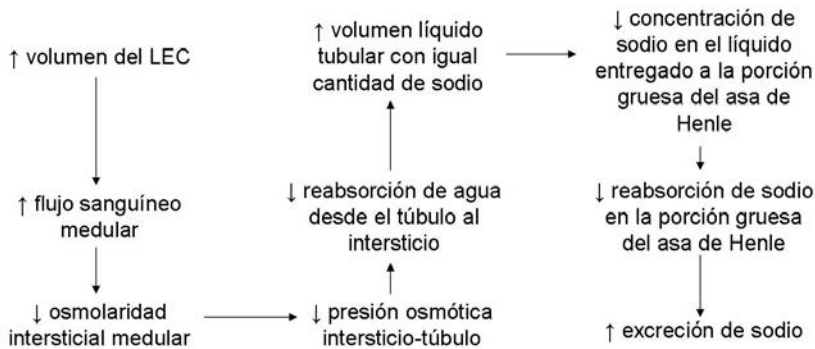


Figura 8.18: Secuencia por la cual el incremento en el flujo sanguíneo medular incrementa la excreción de sodio. Gráfico adaptado de Granger J. Regulation of extracellular fluid volumen by integrated control of sodium excretion. Am J Physiol. 1998;275:S157-S168.

gado a la porción gruesa ascendente. En esta porción la reabsorción de sodio se lleva a cabo por cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$, gobernado por la diferencia de concentración lumen - intersticio. La disminución de la concentración de sodio disminuye su potencial químico (fuerza impulsora para la reabsorción) y por ende, más sodio es entregado a porciones distales incrementando así su excreción (Figura 8.20).

Factores generados por el endotelio (NO) o factores intersticiales (prostaglandinas, AT II y quininas entre otros) son liberados hacia la médula renal junto al incremento en la presión de perfusión renal. Dichos factores afectan la hemodinamia renal al anular la autorregulación intrínseca de dicho sector vascular.

Otro mecanismo propuesto para justificar este fenómeno es la modificación de la actividad de los transportadores de sodio. En respuesta al incremento de la presión sanguínea renal, se produce la reducción del número de contrantransportadores $\text{Na}^+\text{-H}^+$ de la membra-

na apical junto y disminución concomitante de la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de la membrana basolateral. Esto cambios conducen a una mayor entrega de Na^+ al asa de Henle. La actividad del intercambio proximal de sodio llevado a cabo por el contrantransporte $\text{Na}^+\text{-H}^+$ y de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ dependen de las concentraciones séricas de AT II y agentes transmisores simpáticos. Si las concentraciones peritubulares de AT II se mantienen constantes independientemente de los incrementos de presión arterial general, la natriuresis por presión se amortigua o incluso, se elimina. Respecto a los neurotransmisores simpáticos también muestran un comportamiento similar aunque menos pronunciado. Por tanto, los mismos agentes que afectan de manera directa la vasculatura para corregir la presión arterial afectan también la reabsorción tubular para corregir el volumen del LEC.

Independientemente del mecanismo subyacente, la natriuresis por presión puede jugar

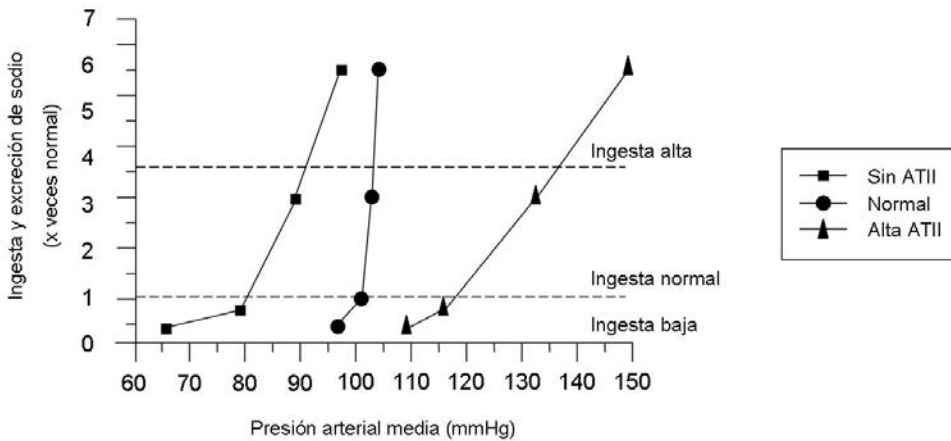


Figura 8.19: Natriuresis por presión. Se grafica la excreción de sodio en función de la presión arterial media. Puede observarse como la ingesta incrementada de sodio de una ingesta normal a una ingesta alta se asocia a un incremento de la excreción de sodio proporcional, pero con sólo 4 a 5 mmHg de incremento en la presión arterial media. En este contexto, la disminución de la AT II y aldosterona en concomitancia con un incremento en los niveles de PNA son suficientes para incrementar marcadamente la excreción de sodio sin incrementar significativamente la presión arterial media (línea central con círculos negros). Cuando la capacidad para regular la secreción de AT II y aldosterona acorde a la ingesta de sodio se encuentra alterada, ya sea por altas o bajas concentraciones de AT II, se requiere un incremento de la presión arterial media mayor al incremento normal para mantener un balance de sodio dentro de parámetros normales. Esto se grafica en las curvas representadas a cada lado de la curva normal, en donde puede observarse que la pendiente es mayor (mayor incremento de la presión arterial media para incrementar la excreción de sodio). La curva desplazada hacia la derecha es la característica de los pacientes hipertensos en quienes el balance de sodio es mantenido con un nivel más alto de presión arterial, por ejemplo, para excretar el exceso de sodio retenido por la aldosterona. *Gráfico adaptado de Guyton AC. Science. 1991;252:1813.*

un papel importante en el mantenimiento del balance del volumen sólo en ciertas circunstancias.

Un aspecto clave de este mecanismo consiste en que el grado de incremento de sal y agua para un incremento determinado de la presión arterial varía con el estado del volumen corporal previo. Si el volumen del LEC es normal o alto y la presión de la arteria renal aumenta, la natriuresis por presión es muy eficaz para incrementar la excreción de sodio y reducir el volumen sanguíneo. Contrariamente, la pérdida de sodio es menor si el volumen del LEC previo es bajo y la presión de la arteria renal se encuentra incrementada.

Es poco probable que este mecanismo contribuya al mantenimiento diario del balance de sodio ya que cambios en la aldosterona y en el PNA son suficientes para alcanzar dicho objetivo. Ante una alteración en uno o más de los mediadores humorales, la natriuresis por presión adquiere importancia para mantener el balance de sodio y regular la presión arterial. Esto se ha demostrado por el fenómeno de escape de la aldosterona. La retención inicial de sodio y la elevación de la presión arterial indu-

cida por la aldosterona es seguida por una natriuresis espontánea que minimiza el grado de expansión volumétrica y el incremento de las cifras tensionales. La natriuresis por presión también limita la excreción de sodio ante una hipoperfusión renal por depleción del VCE.

Tasa de filtración glomerular

La TFG guarda un paralelismo con el VCE, incrementándose ante aumentos de éste último y viceversa. Esta relación se encuentra íntimamente ligada a modificaciones en la excreción de sodio con la que mantiene quien guarda igual relación. La influencia que la TFG posee sobre la excreción de sodio es de poca jerarquía en situaciones normales y se manifiesta solo en determinadas patologías. Así, a pesar de una avanzada disminución de la TFG, como puede observarse en pacientes con insuficiencia renal crónica, incluso en estadios terminales, el balance de sodio es conservado vía disminución de la reabsorción tubular.

La tasa de filtración glomerular constituye un componente trascendental del balance túbulo glomerular. La TFG en cada nefrón en particular se encuentra adaptada a los cambios

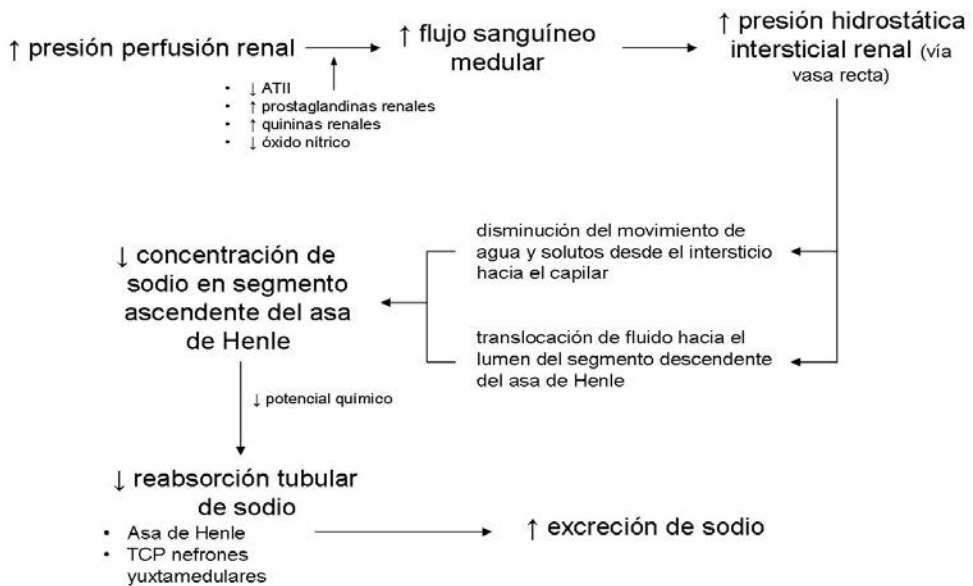


Figura 8.20: Mecanismo mediante los cuales se ejerce el fenómeno conocido como natriuresis por presión. *Gráfico adaptado de Granger J. Regulation of extracellular fluid volumen by integrated control of sodium excretion. Am J Physiol. 1998;275:S157-S168.*

en la concentración de sal del fluido tubular distal mediante el mecanismo conocido como retroalimentación o balance túbuloglomerular (BTG). La unidad funcional del riñón, el nefrón, posee una particular organización ya que el sistema tubular que se origina en cada glomérulo, establece un segundo contacto con su propio glomérulo. Específicamente, la sección final de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle pasa por el ángulo formado entre la arteriola aferente y eferente y toma contacto con el polo vascular del glomérulo que dio origen a ese sistema tubular. Todas las estructuras que forman el sitio de contacto constituyen el aparato yuxtaglomerular que presenta una importante relación estructura-función constituida por 1) las células de la mácula densa (células tubulares especializadas residentes en la última sección de la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle), 2) las células del mesangio extraglomerular (localizadas en el ángulo formado por la arteriola aferente y eferente y 3) por las células del músculo liso vascular y células secretoras de renina ubicadas en la pared de la arteriola glomerular aferente. La relevancia del BTG reside en una estricta regulación entre la filtración glomerular y subsecuente reabsorción de fluidos y electrolitos.

El balance túbulo-glomerular se refiere a una serie de eventos mediante los cuales, cambios en las concentraciones de sodio, potasio y cloro en el fluido tubular son sentidos por la mácula densa vía cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ (NKCC2) localizado en su membrana luminal. Un incremento o disminución de las concentraciones de sodio, potasio o cloro ocasiona cambios inversos en la tasa de filtración glomerular alterando el tono vascular preferentemente de la arteriola aferente (Figura 8.21).

El mediador químico involucrado en este circuito podría ser la adenosina que induce la vasoconstricción arteriolar aferente en segundos con persistencia del efecto mientras se halla presente, pero rápidamente disminuye el efecto cuando la misma es retirada; además la adenosina es generada y liberada localmente en base a la concentración de sodio en la mácula densa ejerciendo un efecto inhibitorio sobre la liberación de renina (para evitar de esta

manera la posible activación de un sistema que conduciría a efectos contrarios). La adenosina impone un tono vasoconstrictor relativamente constante de la arteriola aferente, estableciendo un marco adecuado para que otra molécula medie el BTG; así la adenosina podría actuar como modulador más que como mediador del BTG. La secuencia de eventos que constituyen el BTG se postula de la siguiente manera: el cotransporte dependiente de la hidrólisis de ATP en las células de la mácula densa (activado ante incremento en las concentraciones de sodio, potasio y cloro) conduce a incremento en la concentración de AMP. Este es desfosforilado en el citoplasma por la adenosina 5'-endo-nucleotidasa citosólica o la unida a la membrana plasmática para generar adenosina. La adenosina así sintetizada es liberada a través de un transportador nucleotídico hacia el intersticio del mesangio extraglomerular. Alternativamente, el AMP puede salir de la célula y una 5'-exo-nucleotidasa asociada a la membrana puede convertirlo en adenosina. Una vez que la adenosina se encuentra en el intersticio se une al receptor A1 localizado en la membrana plasmática de las células mesangiales e incrementa el calcio citosólico. Las uniones estrechas transmiten el calcio a las células musculares lisas y células granulosas productoras de renina produciendo vasoconstricción de la arteriola aferente e inhibición de la producción de renina en forma respectiva. La vasoconstricción de la arteriola aferente disminuye la tasa de filtración glomerular, variable que conduce a una disminución del líquido tubular y normalización electrolítica del fluido. La disminución en la producción de renina conduce a una disminución en la concentración de aldosterona, lo cual evita la reabsorción de sodio y permite llevar a cabo el objetivo del BTG consistente en el descenso de las concentraciones de sodio y cloro en el líquido tubular (Figura 8.21).

Este sistema se encontraría modulado por factores locales, entre los cuales, la AT II y el NO serían los más importantes. La AT II local modula y adapta la respuesta del BTG a los cambios hidro-electrolíticos corporales disminuyendo la TFG por incremento de la vasoconstricción de la arteriola aferente. La inhi-

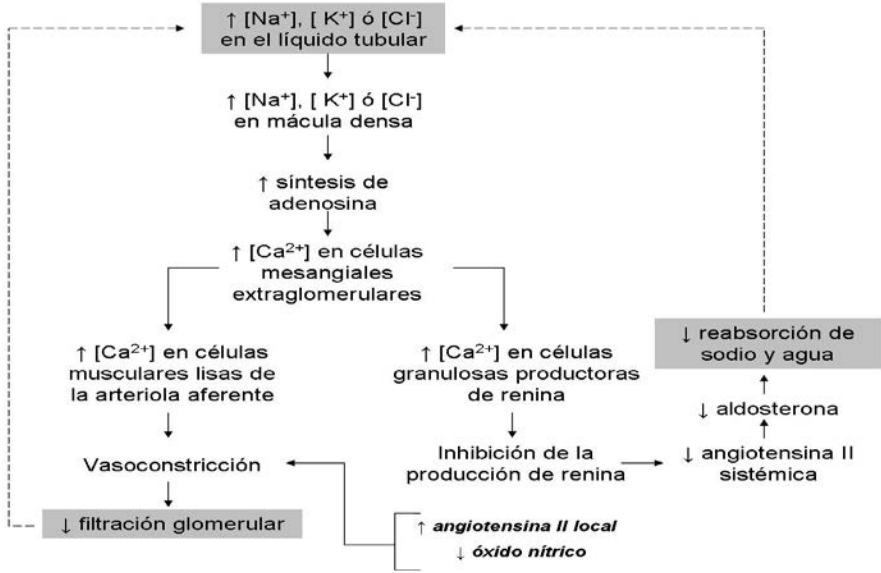


Figura 8.21: Balance túbulo-glomerular. Se esquematizan los eventos que toman lugar en el aparato yuxtaglomerular ante un incremento en las concentraciones de sodio, potasio o cloro en el fluido tubular. Nótese que la respuesta eferente es dual y sinérgica; la disminución de la filtración glomerular y la disminución de la reabsorción de sodio ejercen un efecto inhibitorio sobre las concentraciones electrolíticas del fluido tubular. Las líneas discontinuas representan inhibición. La AT II local y el óxido nítrico actuarían como factores moduladores del sistema. Véase el texto para una mayor explicación. *Figura original del autor.*

bición de la ECA o de la actividad de la AT II disminuye la respuesta del BTG. Es importante enfatizar que el sistema es modulado por el mecanismo de la AT II tisular local, no por la sistémica debido a que ésta última se encuentra disminuida por disminución de la secreción de renina. La óxido nítrico sintetasa se expresa predominantemente en las células de la mácula densa; se ha demostrado que la inhibición de esta enzima incrementa la respuesta del BTG a un cambio dado en la concentración de sal en la mácula densa. El NO derivado de la mácula densa atenúa en forma tónica la disminución de la TFG secundario a la vasoconstricción de la arteriola aferente producida por el BTG. Así, el NO derivado de la mácula densa incrementa la carga de fluido y electrolitos a segmentos más distales del nefrón. El NO, al igual que la AT II, actúa como modulador del BTG, no como mediador (Figura 8.22).

Concentración plasmática de sodio

La concentración plasmática de sodio influye en la excreción de sodio ya que incrementos en

sus valores, como los casos de hipernatremia, inducen un aumento de su excreción urinaria y ante la presencia de hiponatremia la excreción de sodio tiende a disminuir. Estas variaciones en la cinética de excreción urinaria de sodio son apropiadas para cada estado en particular. Sin embargo, la concentración plasmática de sodio no posee una importancia trascendental en el mantenimiento diario de la regulación diaria de la excreción de sodio ya que normalmente la natremia es mantenida dentro de límites estrechos mediante la interacción de la ADH y el mecanismo de la sed. Incluso en pacientes disnatrémicos, el VCE es un determinante más importante en la excreción urinaria de sodio que la concentración plasmática de dicho catión.

Sistema nervioso simpático

Las variables constitutivas del sistema nervioso simpático que influyen en la excreción de sodio son el tono neural y la secreción de catecolaminas por parte de la médula adrenal. Así, la depleción de volumen se encuentra asociada a un incremento de la actividad simpática sistémica.

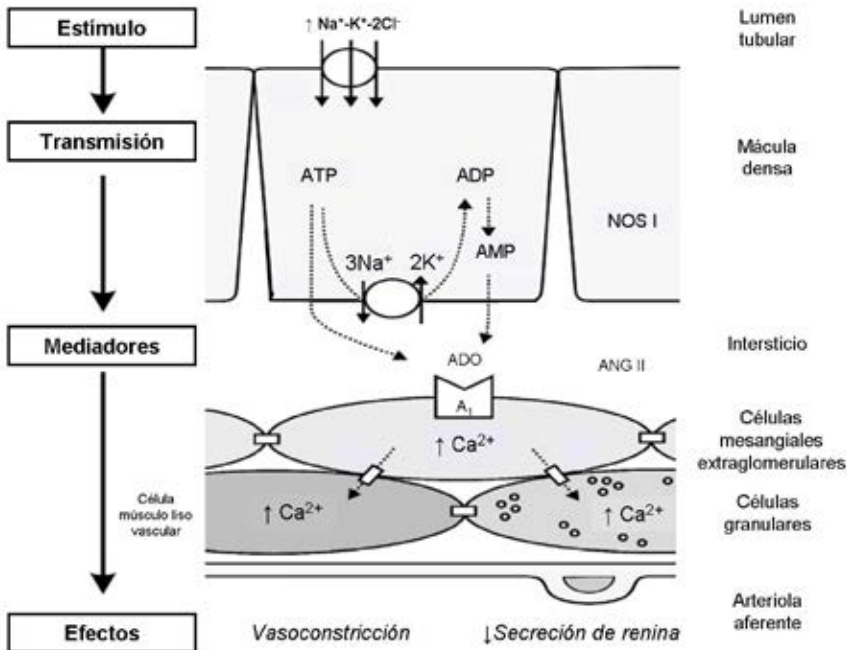


Figura 8.22: Mecanismos involucrados en el balance túbulo glomerular. Véase el texto para una explicación detallada. Vallon V. *Tubuloglomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate. Physiology. 2003, 18:169-174.*

mica y renal. El mecanismo por el cual se lleva a cabo este ajuste se conoce como reflejo barorreceptor. El evento inicial para el incremento de la actividad simpática se encuentra relacionado a una caída inicial del gasto cardíaco secundario a disminución del retorno venoso, vasodilatación o enfermedad cardíaca. La disminución del gasto cardíaco disminuye la presión arterial sistémica (Presión arterial sistémica = gasto cardíaco x resistencia vascular sistémica), disminución sensada por barorreceptores arteriales y cardíacos. Esto modifica la descarga aferente del barorreceptor al centro vasomotor del tronco encefálico. La respuesta eferente de este reflejo es sumamente amplia y modifica una serie de variables que modifican el gasto cardíaco y/o la resistencia periférica total para incrementar la presión arterial sistémica.

- Incremento de la frecuencia cardíaca: El aumento de la norepinefrina plasmática incrementa la frecuencia cardíaca por modificación de la fase 4 de despolarización diastólica del nódulo sinoauricular. Este efecto se lleva a cabo vía estimulación del receptor adrenérgico β_1 que incrementa

la conductancia al sodio. Esto aumenta la pendiente de fase 4 de despolarización diastólica, motivo por el cual alcanza el potencial umbral en menor tiempo y, por ende, incrementa la cantidad de descargas que conducen a una despolarización del nodo y posterior contracción miocárdica. El incremento de la frecuencia cardíaca aumenta la presión arterial vía aumento del gasto cardíaco (gasto cardíaco = frecuencia cardíaca x volumen sistólico).

- Incremento de la contractilidad (inotropismo): La norepinefrina estimula el receptor β_1 localizado en la membrana del miocito cardíaco aumentando el influjo intracelular de calcio. Esto conduce a un aumento de la fuerza de contracción (variable dependiente del número de unidades motoras reclutadas) y, por ende, del volumen sistólico. Al igual que la frecuencia cardíaca, el incremento del inotropismo aumenta la presión arterial por incremento del gasto cardíaco.
- Retorno venoso: El retorno venoso está en parte determinado por el grado de cons-

tricción venosa. La constricción venosa resulta en un incremento del flujo sanguíneo hacia el corazón ya que, aproximadamente el 70% de la volemia se encuentra en dicho territorio. El aumento del retorno venoso incrementa el volumen de fin de diástole. Este repercute en un aumento de la presión de fin de diástole y, consecuentemente, en una mayor distensión de la pared ventricular. Esto ocasiona un mayor grado de superposición de los sitios activos de los filamentos de actina y miosina (elementos principales del aparato contráctil) que conducirá a un mayor grado de acortamiento de la fibra miocárdica (no mayor fuerza de contracción) y mayor volumen sistólico (ley de Frank-Starling). De esta manera el retorno venoso incrementa la presión arterial mediante aumento de una de las dos variables del gasto cardíaco.

- Vasoconstricción arteriolar: La descarga simpática ocasiona un estímulo sobre los receptores α_1 del músculo liso de las metaarteriolas contrayéndolas por incremento del influjo de calcio. Esto conduce a una disminución del radio, variable relacionada a la cuarta potencia e inversamente a la resistencia periférica total, lo que incrementa ésta última y, por ende, la presión arterial.
- Secreción de renina: La secreción de renina es estimulada por la actividad simpática vía receptor β_1 del aparato yuxtaglomerular. La mayor secreción de renina incrementa la síntesis de AT II y contribuye así a la vasoconstricción sistémica e incremento de la resistencia periférica total.
- Reabsorción tubular de sodio: La secreción tubular de sodio se encuentra incrementada por efecto adrenérgico directo e

indirectamente mediante incremento en la AT II y aldosterona. El efecto directo es mediado por los receptores α_1 del túbulo contorneado proximal y por estimulación de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$. El efecto indirecto lo ejerce la AT II mediante vasoconstricción y la aldosterona por incremento de la reabsorción de sodio en el túbulo distal y túbulo colector cortical.

La estimulación nerviosa renal directa reduce la excreción de sodio, mientras que la denervación renal aguda aumenta la natriuresis por presión. El incremento de la actividad simpática, podría reducir la excreción de sodio, a través del aumento de la reabsorción tubular o por disminución la carga filtrada de sodio. (Figura 8.23). Se conoce que las terminales nerviosas renales actúan directamente sobre el túbulo renal, incrementando la reabsorción de sodio a través del estímulo sobre receptores α -adrenérgicos. Además, la descarga adrenérgica renal influye sobre la reabsorción por activación del sistema renina-angiotensina.

Una descarga simpática renal extrema, podría aún aumentar la resistencia vascular renal con el consiguiente decremento de la VFG, del flujo medular sanguíneo y de la presión intersticial; los cuales, en conjunto, podrían contribuir en la retención de sodio por estímulo nervioso renal.

Este tipo de sistema, adquiere una significancia fisiopatológica en entidades patológicas que cursan con alta retención corporal de sodio, como son la insuficiencia cardíaca congestiva, la cirrosis con hipertensión portal y la disminución de la ingesta de sodio. Existe además evidencia que la estimulación continua y excesiva por los nervios simpáticos renales, podría participar en la patogenia de ciertas formas de hipertensión arterial.

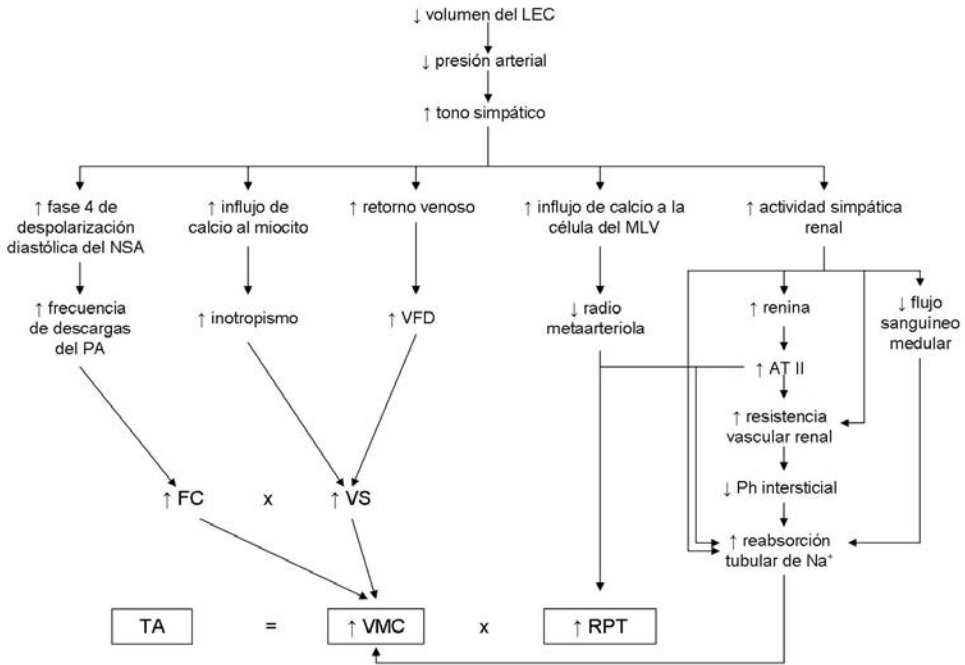


Figura 8.23: Reflejo barorreceptor. Se esquematizan las respuestas efectoras del incremento de la actividad simpáticas sobre las variables que determinan la presión arterial. Se hace especial énfasis en la respuesta renal. MLV: músculo liso vascular, LEC: líquido extracelular, PA: potencial de acción, VFD: volumen de fin de diástole, ATG II: angiotensina II, FC: frecuencia cardíaca, VS.: volumen sistólico, Ph: presión hidrostática, TA: tensión (presión) arterial, VMC: volumen minuto cardíaco, RPT: resistencia periférica total. *Gráfico original del autor.*

Bibliografía

1. Walser M: Phenomenological analysis of renal regulation of sodium and potassium balance. *Kidney Int* 1985; 27:837–841.
2. Vesely, DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285: F167–F177
3. Sánchez Sánchez G. Péptidos natriuréticos. *Clínica y laboratorio Química Clínica* 2004; 23 (6) 410–416.
4. Albrecht FE, Xu J, Moe OW, Hopfer U, Simonds WF, Orłowski J, Jose PA. Regulation of NHE-3 activity by G-protein subunits in renal brush border membranes. *Am J Physiol.* 2000;278:R1064–R1073.
5. Aperia AC. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism. *Ann Rev Physiol.* 2000;62:621– 647.
6. Aperia AC: Regulation of sodium transport. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995, 4:416–420.
7. Baines AD, Ho P, Drangova R. Proximal tubular dopamine production regulates basolateral Na-K-ATPase. *Am J Physiol.* 1992;262:F566 –F571.
8. Barajas L, Salido EC, Powers KV. Anatomical basis of the tubuloglomerular feedback mechanism: the juxtaglomerular apparatus. In: Persson AEG, Boberg U, Eds. *The Juxtaglomerular Apparatus*. Amsterdam: Elsevier; 1988:7–26.
9. Bell PD, Lapointe JY, and Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. *Annu Rev Physiol* 65: 481–500, 2003.
10. Bell PD, Lapointe JY, Sabirov R, Hayashi S, Peti-Peterdi J, Manabe K, Kovacs G, and Okada Y. Macula densa signaling involves ATP release through a maxi anion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 4322–4327, 2003.
11. Bertorello A, Aperia A. Inhibition of proximal tubule Na⁺,K⁺-ATPase activity requires simultaneous activation of DA₁ and DA₂ receptors. *Am J Physiol.* 1990;259:F924 –F928.
12. Bertorello A, Aperia A: Regulation of Na⁺-K⁺-ATPase activity in kidney proximal tubules: involvement of GTP binding proteins. *Am J Physiol* 1989, 256:F57–F62.
13. Bertorello A, Hokfelt T, Goldstein M, Aperia A. Proximal tubule Na⁺,K⁺-ATPase activity is inhibited during high salt diet: evidence for a dopamine-mediated effect. *Am J Physiol.* 1988;254:F795–F801.
14. Blantz RC, Pelayo JC: A functional role for the tubuloglomerular feedback mechanism. *Kidney Int* 1984;25:739–746.
15. Blantz RC, Thomson SC, Peterson OW, Gabbai FG: Physiologic adaptations of the tubuloglomerular feedback system. *Kidney Int* 1990;38:577–583.
16. Block RD, Zikos D, Fisher KA, et al.: Peterson DR: Activation of proximal tubular Na⁺-H⁺ exchanger by angiotensin II. *Am J Physiol* 1992, 263:F135–F143.
17. Bouby N, Bankir L, Trinh-Trang-Tan MM, et al.: Selective ADH-induced hypertrophy of the medullary thick ascending limb in Brattleboro rats. *Kidney Int* 1985, 28:456–466.
18. Brown R, Ollerstam A, Johansson B, Skott O, Gebre-Medhin S, Fredholm B, and Persson AE. Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma renin in adenosine A1 receptor-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R1362–R1367, 2001.
19. Carey R. Renal Dopamine System: Paracrine Regulator of Sodium Homeostasis and Blood Pressure. *Hypertension.* 2001;38:297–302.
20. Carey RM. Dopamine, hypertension and the potential for agonist therapy. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* 2nd ed. New York: Raven Press Ltd; 1995: 2937–2952.
21. Carey RM: Evidence for a splanchnic sodium input monitor regulating renal sodium excretion in man: lack of dependence upon aldosterone. *Circ Res* 43:19–23, 1978
22. Chabardès D, Gagnan-Brunette M, Imbert-Tébol M: Adenylate cyclase responsiveness to hormones in various portions of the human nephron. *J Clin Invest* 1980, 65:439–448.
23. Eklof A-C, Holtback U, Sundelof M, Chen S, Aperia A. Inhibition of COMT induces dopamine-dependent natriuresis and inhibition of proximal tubular Na⁺,K⁺-ATPase. *Kidney Int.* 1997;52:742–747.
24. Epstein M, Hollenberg NK: Age as a determinant of renal sodium conservation in normal man. *J Lab Clin Med* 87:411–417, 1976
25. Escalante B, Erljij D, Falck JR, McGiff JC: Effect of cytochrome P450 arachidonate metabolites on ion transport in rabbit kidney loop of Henle. *Science* 1991, 251:799–802.
26. Fryckstedt J, Aperia A. Sodium dependent regulation of Na⁺-K⁺-ATPase activity in medullary thick ascending limb of Henle segments: effect of cyclic-adenosine-monophosphate guanosine-nucleotide binding protein activity and arginine vasopressin. *Acta Physiol Scand.* 1992;144: 185–190.
27. Fryckstedt J, Aperia A. Sodium dependent regulation of Na⁺,K⁺-ATPase activity in medullary thick ascending limb of Henle segments: effect of cyclic-adenosine-monophosphate guanosine-nucleotide binding protein activity and arginine vasopressin. *Acta Physiol Scand.* 1992;144:185–190.
28. Geibel J, Giebisch G, Boron WF: Angiotensin II stimulates both Na⁺-H⁺ exchange and Na⁺/HCO₃⁻ cotransport in the rabbit proximal tubule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87:7917–7920.

28. Gonzalez-Campoy JM, Knox FG: Integrated responses of the kidney to alterations in extracellular fluid volume. In *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, edn 2. Edited by Seldin DW, Giebisch G. New York: Raven Press; 1992:2041–2097.
29. Guyton AC: Blood pressure control: special role of the kidneys and body fluids. *Science* 1991, 252:1813–1816.
30. Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone systems. In *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, edn 2. Edited by Seldin DW, Giebisch G. New York: Raven Press; 1992:1455–1504.
31. Hall JE, Jackson TE: The basic kidney-blood volume-pressure regulatory system: the pressure diuresis and natriuresis phenomena. In *Arterial Pressure and Hypertension*. Edited by Guyton AC. Philadelphia: WB Saunders Co, 1998:87–99.
32. Khaw K-T, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. *N Engl J Med*. 1987;316:235–240.
33. Lapointe J-Y, Bell PD, Cardinal J: Direct evidence for apical Na⁺:2Cl⁻:K⁺ cotransport in macula densa cells. *Am J Physiol* 1990,258:F1466–F1469.
34. Laragh JH, Sealey JE: The intergrated regulation of electrolyte balance and blood pressure by the renin system. In *The Regulation of Sodium and Chloride Balance*. Edited by Seldin DW, Giebisch G. New York: Raven Press, 1990:133–193.
35. Lassiter WE: Regulation of sodium chloride distribution within the extracellular space. In *The Regulation of Sodium and Chloride Balance*. Edited by Seldin DW, Giebisch G. New York: Raven Press; 1990:23–58.
36. Lee MR. Dopamine and the kidney: 10 years on. *Clin Sci*. 1993;84: 357–375.
37. Luft FC, Weinberger MH, Grim CE: Sodium sensitivity and resistance in normotensive humans. *Am J Med* 1982, 72:726–736.
38. Miller JA. Renal response to sodium restriction in patients with early diabetes mellitus. *J Am Soc Nephrol* 8: 749_755, 1997.
39. Mitchell KD, Navar LG: Interactive effects of angiotensin II on renal hemodynamics and tubular reabsorptive function. *Kidney Int* 1990;30(Suppl 301:5-69-5-73.
40. Navar LG, Bell PD, Evan AP. The regulation of glomerular filtration rate in mammalian kidneys. In: Andreoli TE, Hoffman JF. Fanestil DD, Schultz 5G. Eds. *Physiology of Membrane Disorders*. 2nd Ed. New York: Plenum Publishing Corp: 1986:637–667.
41. Navar LG, Mitchell KD: Contribution of the tubuloglomerular feedback mechanism to sodium homeostasis and interaction with the renin-angiotensin system. *Acta Physiol Scand* 1990: 139[Suppl 591]:66-73.
42. Nishiyama A and Navar LG. ATP mediates tubuloglomerular feedback. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283: R273–R275.
43. Obermüller N, Kunchaparty S, Ellison DH, Bachmann S: Expression of the Na-K-2Cl cotransporter by macula densa and thick ascending limb cells of rat and rabbit nephron. *J Clin Invest* 1996, 98:635–640.
44. Ross EJ, Winternitz WW: The effect of an aldosterone antagonist on the renal response to sodium restriction. *Clin Sci* 20:143—148,1960
45. Sánchez Sánchez G. Péptidos natriuréticos. *Clínica y laboratorio Química Clínica* 2004; 23 (6) 410-416.
46. Satoh T, Cohen HT, Katz AI. Different mechanisms of renal Na-KATPase regulation by protein kinases in proximal and distal nephron. *Am J Physiol*. 1993;265:F399 –F405.
47. Sealey JE, Buhler FR, Laragh JH, Manning EL, Brunner BR: Aldosterone excretion. Physiological variations in man measured by radioimmunoassay or double-isotope dilution. *Circ Res* 31:367—378, 1972
48. Seri I, Kone BC, Gullans SR, Aperia A, Brenner BM, Ballerman BJ. Influence of sodium intake on dopamine-induced inhibition of renal cortical Na₁K₁-ATPase. *Am J Physiol*. 1990;258:F52–F60.
49. Seri I, Kone BC, Gullans SR, Aperia A, Brenner BM, Ballerman BJ. Locally formed dopamine inhibits Na⁺,K⁺-ATPase activity in rat renal cortical tubule cells. *Am J Physiol*. 1988;255:F666 –F673.
50. Simpson FO: Sodium intake, body sodium, and sodium excretion. *Lancet* 1990, 2:25–29.
51. Soares-da-Silva P, Fernandes MH, Pintodo-O PC. Cell inward transport of L-DOPA and 3-0-methyl-L-DOPA in rat renal tubules. *Br J Pharmacol*. 1994;112:611– 615.
52. Stokes JB: Effects of prostaglandin E₂ on chloride transport across the rabbit thick ascending limb of Henle. *J Clin Invest* 1979, 64:495–502.
53. Takemoto F, Cohen HT, Satoh T, Katz AI. Dopamine inhibits Na₁K₁- ATPase in single tubules and cultured cells from the distal nephron. *Pflugers Arch*. 1992;421:302–306.
54. Vesely, DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;285: F167–F177
55. Walser M: Phenomenological analysis of renal regulation of sodium and potassium balance. *Kidney Int* 1985, 27:837–841.
56. Weinberger MB, Luft FC, Bloch R, Henry DP, Pratt JH, Weyman AE, Rankin LI, Muiut,x RH, Willis LR, Grim CE: The blood pressure-raising effects of high dietary sodium intake: racial differences and the role of potassium. *J Am CoII Nutr*. 1:139—148,1982.

Metabolismo del potasio y su regulación

09

Aranalde G., Mujica G., Agüero R.

Introducción

El potasio es el catión más abundante en el cuerpo humano luego del calcio y sus principales funciones son la regulación de los procesos enzimáticos celulares y de la excitabilidad neuromuscular. Es el principal ión representativo del compartimento ó líquido intracelular (LIC), en donde se encuentra aproximadamente el 98% del mismo.

Consideremos un individuo de 70 kilos de peso. El agua corporal total (ACT) correspondiente (calculada el 60% del peso corporal total) es de 42 litros. Dos tercios del ACT, 28 litros, se encuentran distribuidos en el LIC, en tanto que el tercio restante, 14 litros, se encuentran en el compartimento extracelular (LEC). La distribución asimétrica del potasio se refleja en sus diferentes concentraciones. La concentración intracelular de potasio es de 140 a 150 mEq/l, lo que es equivalente a un rango de 3920 mEq

(140 x 28) a 4200 mEq (150 x 28) totales en el LIC. Esto representa entre 56 (3920/70) a 60 (4200/70) mEq de potasio por kilo de peso corporal. La concentración de potasio extracelular se encuentra entre 3,5 a 5 mEq/l, equivalente a una carga extracelular total entre 49 a 70 mEq, esto representa entre 0,7 a 1 mEq de potasio por kilo de peso corporal. La relación de concentraciones de potasio intracelular:potasio extracelular es 30-40:1. El potasio corporal total se encuentra entre los 3969 a 4270 mEq (4200 mEq del LIC + 70 mEq del LEC), de los cuales el 98% es intracelular (si 4270 mEq es el 100%, entonces 4200 mEq es el 98%).

En la Tabla 9.1 se especifica la distribución compartimental del potasio basado en los datos recientemente descriptos.

La marcada permeabilidad que exhibe el potasio entre los compartimentos intra y extracelulares generan el potencial de membrana de reposo que es mantenido por la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$.

Potasio corporal total: 4270 mEq	
- LEC: 2% (70 mEq) <ul style="list-style-type: none"> ○ Plasma: 0,4% (15 mEq) ○ Intersticio: 1,6% (55 mEq) 	- LIC: 98% (4.200 mEq) <ul style="list-style-type: none"> ○ Músculo: 82% (3.514 mEq) ○ Hígado: 8% (343 mEq) ○ Eritrocitos: 8% (343 mEq)
[K⁺]_{LEC} = 5 mEq/l	[K⁺]_{LIC} = 150 mEq/l
Relación potasio intra:extra = 40:1 (140/3.5)	

Tabla 9.1: Distribución del potasio en los compartimentos intra y extracelulares. Se tomó como referencia los datos máximos del rango fisiológico de un individuo de 70 kilos de peso.

El potasio, a diferencia del sodio, posee mecanismos reguladores complejos destinados a mantener su homeostasis, representados por dos balances: el balance interno y el balance externo.

Balance interno de potasio

El balance interno del potasio hace referencia a los mecanismos destinados a regular el flujo transcelular de dicho ión, es decir el intercambio de potasio entre el LEC y el LIC. Para evitar cambios importantes en el gradiente de transmembrana de potasio, los mecanismos regulatorios deben ser rápidos y extremadamente sensibles a pequeñas variaciones en el ingreso y egreso de dicho ión.

Si la ingesta de potasio quedaría confinada únicamente en la circulación, existiría un riesgo importante de hiperpotasemia. La ingesta de 400 ml de jugo de naranja aporta 20 mEq de potasio, si esta carga quedaría sin redistribución compartimental, implicaría un incremento en la concentración sérica de potasio de 1,43 mEq en forma aguda (20 mEq/14 litros del LEC).

Este incremento brusco posee riesgo vital, motivo por el cual existen mecanismos finamente regulados para amortiguar el incremento potencial del potasio sérico tras una ingesta que, en una dieta occidental, ronda entre 60 a 90 mEq/día. Debido a dichos mecanismos, la ingesta de 60 meq de potasio (si fuera aguda, previo a la excreción del mismo y asumiendo que el potencial transmembrana de reposo no sufre modificaciones), se distribuirá conforme a la relación potasio intracelular:potasio extracelular (40:1); es decir que 58.5 mEq quedarán en el interior celular y sólo 1.5 mEq quedará

confinado en el LEC. El incremento efectivo de la potasemia será entonces de sólo 0.107 mEq/l (1.5/14).

La distribución de potasio es eficazmente controlada por la existencia de variables que regulan su balance interno (Tabla 9.2) y externo.

Las variables implicadas en la regulación del balance interno de potasio serán analizadas a continuación en forma individual.

Potencial transmembrana de reposo

El potencial transmembrana de reposo se encuentra generado principalmente por la difusión pasiva de potasio y es mantenido por la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa.

Difusión pasiva de potasio

La difusión de potasio desde el LIC al LEC es un proceso netamente pasivo que se produce por una diferencia de concentración. El movimiento de un ión se produce por dos fuerzas que constituyen el trabajo electro-químico: el trabajo eléctrico y el trabajo de químico o de concentración. El trabajo eléctrico obedece a la diferencia de cargas eléctricas de transmembrana; un ión se mueve espontáneamente desde el compartimento en donde la carga neta es la misma del ión, hacia el compartimento en donde la carga neta es opuesta según la siguiente fórmula:

$$W_e = Z \times F \times \Delta V_{m(f)}$$

en donde Z es la valencia del ión en cuestión, F la constante de Faraday igual a 96.000 Cb/mol y ΔVm el potencial transmembrana de reposo.

Esta fórmula estima la energía puesta en juego cuando un mol de potasio atraviesa la membrana según su trabajo eléctrico, acción que puede ser endergónica o exergónica. Si el

Tabla 9.2: Variables intervinientes en la regulación del balance interno de potasio. En la columna izquierda se detallan las variables sin discriminar su efecto. En la columna derecha se agrupan las mismas variables basándose en el efecto hiper o hipopotasémico.

* Existen otras causas de muy baja incidencia entre las que se encuentran la inusual acumulación intracelular de cationes en la toxicidad por lisina o arginina, la parálisis periódica hipopotasémica, la intoxicación con succinilcolina e intoxicación por bario.

Variables modificadoras del balance interno del potasio	
Variables generales modificadoras del balance interno del potasio	Variables modificadoras del balance interno del potasio según sentido de modificación
<ul style="list-style-type: none"> - Polarización de la membrana plasmática - pH - Catecolaminas - Insulina - Ejercicio - Recambio celular - Osmolaridad celular - Concentración de aniones intracelulares 	<p>Factores que favorecen el ingreso de potasio a la célula: tendencia a la hipopotasemia *</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Insulina ▪ Alcalosis ▪ Estimulación β-adrenérgica ▪ Incremento de la tasa de formación celular ▪ Hiperpolarización de la membrana plasmática ▪ Incremento de la carga iónica intracelular (procesos de anabolismo)
	<p>Factores que favorecen el egreso de potasio de la célula: tendencia a la hiperpotasemia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acidosis ▪ Hiperosmolaridad celular ▪ Estimulación α-adrenérgica ▪ Ejercicio ▪ Lisis celular ▪ Hipopolarización de la membrana plasmática ▪ Disminución de la carga iónica intracelular (procesos de catabolismo)

potasio se mueve en contra del gradiente eléctrico (desde el LIC negativo hacia el LEC positivo) es una reacción endergónica con requerimiento de energía, en tanto que si el movimiento es a favor de gradiente eléctrico (desde el LEC positivo hacia el LIC negativo) es una reacción exergónica con liberación de energía.

El trabajo de concentración se realiza espontáneamente desde el compartimento con mayor concentración hacia el de menor concentración acorde a la siguiente fórmula:

$$W_q = \left[R \times T \times \ln \frac{C_f}{C_i} \right]$$

en donde R es la constante general de los gases [9.8 (atm x litro)/(mol x °K)], T es la temperatura en 310 °K, ln es logaritmo natural o su equivalente 2.3 x log decimal, C_f es la concentración final y C_i es la concentración inicial.

Cuando el potasio atraviesa la membrana a favor de su gradiente de concentración (desde

el LIC con mayor concentración hacia el LEC con menor concentración) realiza una acción exergónica con liberación de energía, en tanto que si el movimiento es en contra de gradiente químico (desde el LEC hacia el LIC) la reacción es endergónica y consecuentemente, con requerimiento de energía.

La concentración intracelular de potasio es 40 veces mayor respecto a su concentración extracelular y el compartimento intracelular es negativo respecto al compartimento extracelular. Por esta razón, el potasio se mueve espontáneamente (sin requerimiento energético) hacia el exterior celular por diferencia de concentración y hacia el interior celular por diferencia eléctrica.

Se establecen entonces dos flujos unidireccionales con sentidos opuestos pero de diferentes magnitudes, motivo por el cual el flujo neto es distinto de cero. En condiciones fisiológicas el flujo de potasio es mayor al influjo del mismo, de modo tal que *espontáneamente el potasio tiene una tendencia neta a salir de la célula.*

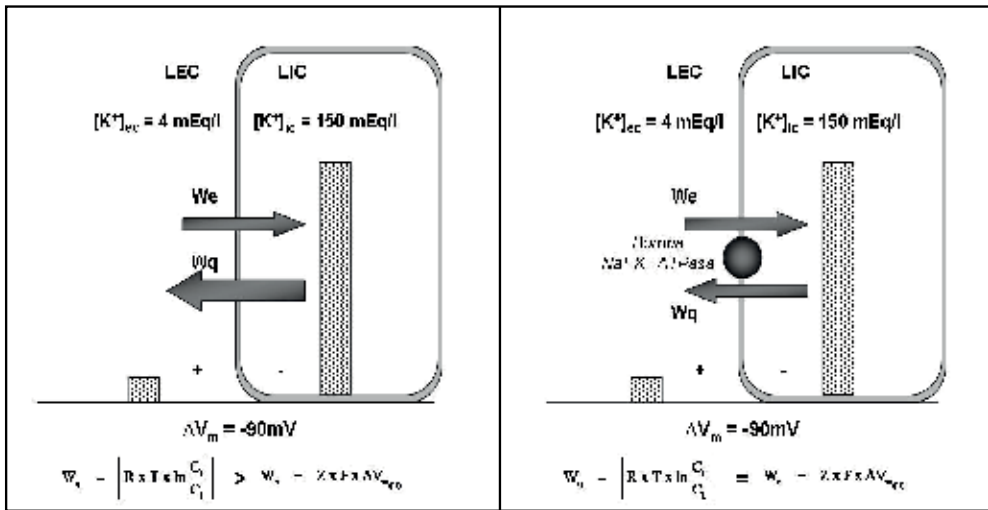


Figura 9.1: Representación esquemática del intercambio de potasio a través de la membrana plasmática en base al potencial electro-químico. En el panel izquierdo pueden observarse los flujos espontáneos (sin requerimiento energético) estableciéndose un influjo a favor de gradiente eléctrico y un eflujo a favor de gradiente químico o de concentración. Con la célula en reposo y un ΔV_m de -90 mV , existe un eflujo mayor que el influjo, condicionando una tendencia del potasio a salir de la célula. Bajo condiciones fisiológicas, las concentraciones de todos los iones deben permanecer constantes en función del tiempo, lo que es equivalente a flujo neto cero. Para igualar los flujos unidireccionales del potasio en magnitud (conservando el sentido) se debe disminuir el eflujo o incrementar el influjo. La disminución del eflujo, generado por gradiente eléctrico, podría lograrse despolarizando el potencial transmembrana de reposo (hacerlo menos negativo); al tornar el LIC menos negativo el impulso eléctrico para la salida de potasio disminuye. En condiciones fisiológicas es imposible modificar permanentemente dicho potencial. El incremento del influjo se logra con aporte de energía externa para ingresar potasio en contra de su gradiente de concentración (transporte activo primario); esto se logra con la presencia de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$. *Gráfico original del autor.*

Para mantener las concentraciones compartimentales constantes en función del tiempo es necesario entonces el aporte de energía externa para posibilitar el funcionamiento de la bomba $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ (Figura 9.1).

La tendencia natural al eflujo celular del potasio es posibilitado por la presencia de canales rectificadores de potasio que se encuentran permanentemente abiertos, a diferencia de otros canales químico o voltaje-dependientes. Así, *la difusión pasiva de potasio fuera de las células es el principal factor responsable para la generación del potencial transmembrana de reposo.*

El valor del potencial de membrana generado por la tendencia espontánea del potasio a egresar de la célula, se encuentra alrededor de los -70 mV a -90 mV , si bien existen otros valores dependiendo del tipo de célula estudiada.

La modificación del valor del potencial transmembrana de reposo modifica la cinética

iónica hasta aquí descrita. La hiperpolarización de la membrana, o su equivalente a negativizar más el valor de reposo, torna al interior celular más negativo. Esto incrementa la magnitud del influjo de potasio, ya que al ser el LIC más negativo “atrae” más potasio por diferencia eléctrica. Cuando el valor del potencial transmembrana de reposo se ubica alrededor de los -100 mV a -110 mV , la magnitud del influjo de potasio iguala a la magnitud del eflujo del mismo, resultando en un flujo neto igual a cero. Esta situación es conocida como potencial de equilibrio del potasio en donde la constancia de las concentraciones intra y extracelulares es mantenida *sin* requerimiento de energía externa y el flujo iónico neto de potasio es igual a cero. El valor del potencial transmembrana de reposo en el cual un determinado ión se encuentra en equilibrio puede ser estimado por la ecuación de Nernst según se detalla a continuación:

$$\Delta V_m = \left(\frac{R \cdot T}{Z \cdot F} \right) \times \ln \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right)$$

en donde R es la constante general de los gases [9.8 (atm x litro)/(mol x °K)], T es la temperatura en 310 °K, Z es la valencia del ión en estudio, F la constante de Faraday (96.500 Cb/mol) y ln es logaritmo natural o su equivalente 2.3 x log decimal.

Bomba Na⁺-K⁺-ATPasa

Cuantitativamente la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa genera un componente menor del potencial transmembrana de reposo bombeando 3 Na⁺ fuera de la célula en intercambio con el ingreso de 2 K⁺, por lo que su principal función es el mantenimiento de dicho potencial mediante un mecanismo electrogénico (asimetría en el intercambio de cargas). Existen dos factores adicionales que contribuyen al mantenimiento del potencial transmembrana: la baja permeabilidad de la membrana al sodio y el hecho de que los aniones intracelulares son mayoritariamente macromoléculas.

El resultado de una actividad normal de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa es el mantenimiento de un importante gradiente catiónico transmembrana con una muy baja concentración intracelular de sodio de alrededor de 10 mEq/l (versus 140 mEq/l en el LEC) y una muy baja concentración de potasio en el LEC de alrededor de 4 mEq/l (versus 150 mEq/l en el LIC). Estos gradientes catiónicos de sodio y potasio poseen importantes implicancias para varias funciones vitales de la célula entre las que se encuentran como ejemplos el contratransporte Na⁺/H⁺, el intercambiador Na⁺/Ca²⁺, el cotransporte Na⁺/nutriente y la secreción de potasio a nivel renal.

Si bien la mayoría de las células poseen la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa como principal mecanismo de intercambio catiónico, existen algunas que tienen otro mecanismo intercambiador, como las células intercalares α y β de los túbulos colectores corticales y medulares.

La actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa se encuentra regulada principalmente por dos factores: la concentración intracelular de Na⁺

y el número y/o actividad de las subunidades individuales constitutivas de la bomba que determinan su actividad. La insulina y las catecolaminas poseen un efecto “permisivo” sobre la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa.

- Concentración intracelular de sodio: Si bien el sodio es un catión que por su diferencia de concentración y diferencia de potencial eléctrico tiene una fuerte tendencia espontánea a ingresar a la célula, no lo logra por la extremadamente baja permeabilidad de la membrana a este catión. Esto es debido a que la membrana celular posee canales de sodio que permanecen cerrados y que sólo son abiertos ante la presencia de estímulos eléctricos (canales voltaje-dependientes); a diferencia del potasio, el sodio no posee canales abiertos en forma permanente. Esto hace que la actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa sea de enorme cuantía en función de la cantidad de sodio que debe bombear. La bomba Na⁺-K⁺-ATPasa extruye rápidamente sodio cuando la concentración intracelular del mismo se eleva transitoriamente, por lo que el principal regulador de la actividad de la bomba es la concentración citosólica de sodio en inmediata proximidad a la misma. Si la actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa aumenta, la concentración de sodio en el LIC se modificará en forma opuesta.

- Actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa: La bomba Na⁺-K⁺-ATPasa se compone de subunidades α y β. Los cambios rápidos en la actividad de dicha bomba residen en el ensamble de dichas subunidades y en la fosforilación y desfosforilación, en tanto que los cambios a largo plazo implican una nueva síntesis de subunidades α y β.

Las acciones de la insulina y catecolaminas serán analizadas en los siguientes párrafos.

Insulina

El efecto que la insulina ejerce en el balance interno del potasio lo realiza de manera indirecta (Figura 9.2). La insulina activa al contratransporte Na⁺/H⁺ estimulando el ingreso de Na⁺ al interior celular; como este intercambio se efectiviza entre dos cationes hace que dicho mecanismo sea electroneutro. El incremento del sodio intracelular estimula la actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa

estimulando de esta manera el flujo de sodio y el influjo de potasio. Es así que la insulina ejerce un estímulo depresor en la concentración sérica de potasio, motivo por el cual constituye uno de los pilares del tratamiento de la hiperpotasemia. Para que dicho efecto sea posible se requiere dosis suprafisiológicas de insulina. Se ha estimado el impacto de la

insulinopenia sobre la potasemia; si la concentración de insulina plasmática decrece a la mitad, la concentración sérica de potasio aumenta aproximadamente 0.5 mEq/l dentro de los 30 minutos.

Catecolaminas

Es importante diferenciar la acción de las catecolaminas respecto al balance interno de potasio ya que la estimulación β induce hipopotasemia y la estimulación α hiperpotasemia. El efecto de la estimulación β se lleva a cabo mediante dos mecanismos: 1) incremento del AMPc que conduce a fosforilación de las subunidades constitutivas de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y subsecuente activación de la misma y, 2) estimulación de la glucogenolisis lo que conduce con hiperglucemia y liberación de insulina; ésta última estimula la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ como se describió anteriormente. El efecto de la estimulación α también se produce por dos mecanismos: 1) promoviendo directamente la extrusión celular de potasio y 2) mediante inhibición de la liberación de insulina por parte de las células β pancreáticas.

No todos los fármacos adrenérgicos poseen acción sobre la concentración sérica de potasio ya que existe gran heterogeneidad respecto a la acción de dichas drogas, dependiendo si la acción farmacológica es específica o inespecífica sobre el receptor (Tabla 9.3).

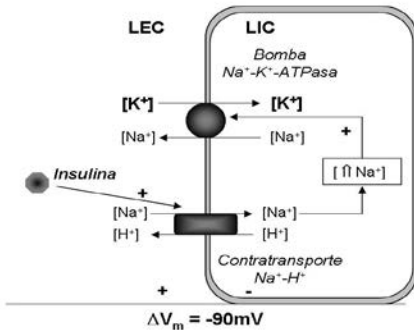


Figura 2: Representación esquemática del efecto hipopotasémico de la insulina. Dicho efecto es ejercido mediante una estimulación indirecta de la bomba $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{/ATPasa}$. La insulina estimula el contratransportador $\text{Na}^+\text{/H}^+$ incrementando de esta manera la concentración intracelular de Na^+ . Este incremento estimula la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{/ATPasa}$ que promueve el flujo de sodio en concordancia con el incremento del influjo de potasio, generando de esta manera una disminución del potasio sérico. *Gráfico original del autor.*

Tabla 9.3: Efecto de drogas adrenérgicas sobre el valor de la concentración sérica de potasio. No todas las drogas con acción en la actividad adrenérgica modifican la potasemia. Algunas drogas no poseen efecto sobre dicha variable.

Catecolamina específica	Efecto sobre $[\text{K}^+]_p$
Agonista $\beta_1 + \beta_2$ (epinefrina, isoproterenol)	Disminuye
Agonista β_1 puro (dopamina)	Sin efecto
Agonista β_2 puro (salbutamol, terbutalina, clenbuterol, fenoterol)	Disminuye
Antagonista $\beta_1 + \beta_2$ (propranolol, sotalol)	Aumenta. Bloquea el efecto hipokalémico de los β agonistas
Antagonista β_1 (practolol, atenolol, metoprolol)	Sin efecto. No bloquea el efecto hipokalémico de los β agonistas
Antagonista β_2 (butoxamina)	Aumenta. Bloquea el efecto hipokalémico de los β agonistas
Agonista α puro (fenilefrina)	Aumenta
Antagonista α (fenoxibenzamina)	Sin efecto

Aldosterona

La aldosterona posee un efecto dual y sinérgico sobre la concentración plasmática de potasio, actuando a nivel renal y en la distribución transmembrana de dicho ión. Más allá de la acción renal de esta hormona, que es definitivamente más importante y de mayor impacto en la potasemia, también estimula el influjo celular de potasio, promoviendo de esta manera la disminución de la concentración sérica de dicho catión. Este efecto depende del nivel de aldosterona previo en plasma. En pacientes carentes de aldosterona e hiperkalémicos, la administración de esta hormona, disminuye la concentración sérica de potasio aproximadamente 0.5 mEq/l *antes de que la excreción renal de potasio se torne evidente*. Contrariamente, cuando la aldosterona se administra a individuos normales (sin hiperkalemia y con aldosterona) no se produce una disminución aguda del potasio sérico. Así, la aldosterona no promueve la entrada celular de potasio si el nivel del mismo no se encuentra extremadamente alto en forma inicial. El mecanismo por el cual se ejerce esta acción se basa en un receptor extra-renal ligado a la proteína G, implicado en el sistema de señalización aguda intracelular.

pH

No toda modificación del pH sérico ejerce necesariamente alteraciones en la concentración sérica de potasio. Los cambios de la potasemia dependen de que tipo de trastorno ácido-básico se establezca y qué tipo de ácido interviene en el caso de las acidosis (Tabla 9.4).

El mecanismo de ingreso que media el paso del ácido hacia el LIC es de fundamental importancia para analizar el efecto sobre la concentración sérica de potasio. Los ácidos que son transportados a través de la membrana por el transportador de ácido monocarboxílico lo hacen en forma electroneutra, estos ácidos son los ácidos orgánicos como los cetoácidos y el ácido láctico. Contrariamente, los ácidos que no son transportados por dicho mecanismo lo hacen en forma electrogénica, estos ácidos son ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico o ácidos no-monocarboxílicos tales como el citrato.

Sólo la acidosis metabólica causada por ganancia absoluta o relativa de ácidos inorgá-

nicos genera hiperpotasemia, manifestación del intercambio H^+/K^+ a nivel de la membrana celular. Este intercambio bi-catiónico en sentido opuesto resulta en un mecanismo de transporte electroneutro. Posteriormente, la compensación renal y la acción de la aldosterona, disminuirá la potasemia a valores normales. Se estima que por cada 0,1 unidad de disminución del pH, el potasio sérico se incrementa entre 0,2 a 1,7 mEq/l. En forma contraria, las acidosis ocasionadas por la ganancia de ácidos orgánicos *no causan* hiperkalemia.

Esta disparidad se justifica debido a que los ácidos inorgánicos son amortiguados tras su disociación en el protón y su base conjugada (cloro); ésta última no ingresa al interior celular acompañando al protón generando un transporte electrogénico, por ende, el potasio egresa de la célula para mantener la electro-neutralidad. La hiperkalemia generada de esta manera estimula la liberación de aldosterona y el incremento de la excreción renal de potasio, amortiguando de esta manera el incremento del potasio sérico. Así, la presencia de hiperkalemia en el contexto de una acidosis metabólica hiperclorémica debería ser visto sólo en presencia de insuficiencia renal o ante una disminución de la bioactividad de la aldosterona; caso contrario debería buscarse otra causa que justifique la presencia de hiperkalemia asociada a dicho tipo de acidosis. En el caso de los ácidos orgánicos (como el lactato o los cetoácidos), ingresan al LIC con la misma magnitud con la que lo hacen los aniones acompañantes, de esta manera son amortiguados en dicho compartimento sin requerimiento de extraer un catión (potasio) para mantener la electro-neutralidad. Otro factor que explica la ausencia de hiperpotasemia por acidosis orgánica es que dichos ácidos actúan como sustratos para las células β pancreáticas con liberación de insulina, estimulando de esta manera el ingreso de potasio a las células.

La presencia de alcalosis metabólica ocasiona cambios en la concentración plasmática de potasio aunque con una magnitud menor respecto a las acidosis metabólicas por ácidos inorgánicos. La alcalosis metabólica ocasionará un impacto diferente en el nivel de potasio sérico según las cifras previas de potasio

sérico. En pacientes con potasemia normal, por cada incremento de 0,1 unidad del pH, el potasio descenderá en término medio 0,3 mEq/l, en tanto que en pacientes previamente hiperpotasémicos, el descenso promedio será de 1,3 mEq/l.

Respecto a las acidosis respiratorias agudas se observa sólo una leve modificación del potasio sérico. Durante estos trastornos se observa una pequeña modificación de la concentración sérica de CO_3H^- en el LEC y sólo una pequeña modificación del flujo transcelular de potasio a través de la membrana plasmática. La magnitud del cambio aludido se estima en promedio en un incremento del potasio sérico en 0,1 mEq/l por cada 0,1 unidad de disminución del pH. En las alcalosis respiratorias, el potasio sérico desciende en promedio 0,25 mEq/l por cada 0,1 U que se incremente el pH. En experimentos realizados, *no* se constataron cambios apreciables en el potasio sérico cuando la pCO_2 arterial se hallaba dentro del rango de 20-80 mmHg. Consecuentemente, si el potasio sérico cambia con modificaciones de la pCO_2 arterial dentro de este rango, se debería buscar otra causa más allá del trastorno ácido-base presente para justificar la hiperkalemia.

Osmolaridad

La presencia de hiperosmolaridad puede ser debida a múltiples causas, si bien las más frecuentemente observadas en la práctica clínica obedecen a la diabetes mal controlada y deshidratación. La hiperosmolaridad ocasiona una translocación acuosa hacia el compartimento extracelular, lo cual puede promover un flujo paralelo pasivo de potasio mediante dos meca-

nismos: 1) el incremento de la concentración intracelular de potasio inducida por la pérdida de agua favorece una extrusión celular de potasio a favor de su gradiente químico a través de los canales quiescentes de potasio insertos normalmente en la membrana celular y, 2) las fuerzas friccionales entre solvente y soluto puede inducir a que el potasio sea arrastrado a través de los poros acuosos de la membrana celular, proceso conocido como “arrastre por solvente”. Se ha estimado que por cada 10 mosm/kg de incremento de osmolaridad sérica efectiva el potasio incrementa su concentración entre 0.4 a 0.8 meq/l, incluso se ha reportado rangos más amplios, desde valores de 0.1 a 2.0 meq/l. El estudio llevado a cabo por Nicolis y col demostró que la infusión de glucosa en pacientes no diabéticos ocasionó un descenso progresivo de la concentración sérica de potasio, vía liberación de insulina y estimulación de la bomba

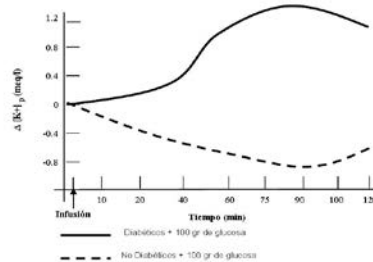


Figura 9.3: Efectos de la infusión de glucosa en el nivel de potasio y glucosa plasmáticos en sujetos normales y en pacientes diabéticos. Se observa una clara diferenciación en la respuesta sobre el potasio plasmático entre ambos grupos de estudio. Para mas detalles véase el texto. *Adaptado de Nicolis G. 1981.*

Tabla 9.4: Modificaciones del valor del potasio plasmático en las diferentes alteraciones del equilibrio ácido-base.

Desplazamientos por pH	$\Delta [K^+]_p / 0.1 \text{ U pH}$	
	Valores medios	Valores extremos
Acidosis metabólica		
- Ácidos inorgánicos	0.7	0.2 a 1.7
- Ácidos orgánicos	0	
Acidosis respiratoria	0.1	0.04 a 0.3
Alcalosis metabólica		
- Pacientes normopotasémicos	-0.3	-0.09 a -0.42
- Pacientes hiperpotasémicos	-1.3	
Alcalosis respiratoria	-0.25	-1.0 a -0.4

sodio-potasio-ATPasa por ésta última (figura 3). La infusión equidosis de glucosa a pacientes diabéticos produjo un incremento de la kalemia, debido al desarrollo de hiperosmolaridad secundaria a hiperglucemia, a su vez, consecuencia de la insulinopenia subyacente. Ésta última actuó como mecanismo sinérgico para producir hiperkalemia mediante una menor estimulación de la bomba sodio-potasio-ATPasa.

Concentración de aniones intracelulares

La concentración intracelular aniónica se mantiene relativamente constante y, virtualmente, la carga negativa que representa es igual en cantidad a las cargas positivas; por ende, la electroneutralidad es constante.

La concentración intracelular de potasio se encuentra eléctricamente balanceada principalmente por los aniones macromoleculares intracelulares, los que se encuentran restringidos al LIC. A diferencia de lo que se cree habitualmente, las proteínas intracelulares representan un pequeño porcentaje de la carga aniónica intracelular.

A pH fisiológico intracelular, las cargas aniónicas en las proteínas se localizan en el grupo carboxilo-terminal y en los aminoácidos aniónicos glutamato y aspartato; las cargas positivas se ubican en el grupo amino-terminal de las proteínas y en los aminoácidos catiónicos lisina, arginina y cerca de la mitad de las histidinas. En la mayoría de las proteínas los grupos aniónicos y catiónicos son iguales, motivo por el cual, las proteínas no constituyen un determinante mayor a la carga aniónica del LIC a menos que se produzcan cambios importantes en el pK (constante de disociación) del ácido bajo circunstancias especiales.

La mayor representatividad de dicha carga lo constituyen los fosfatos orgánicos, ADN,

ARN y el ATP principalmente. La pérdida de fosfatos orgánicos, principalmente representado por ARN, conduce a una pérdida paralela de potasio; esta situación sucede, por ejemplo, en la cetoacidosis diabética, en donde debido a la falta de acción insulínica se produce degradación del ARN ribosomal necesario para la síntesis proteica (característico de estados catabólicos). Un efecto adicional y más importante aún de la falta de acción insulínica es la disminución del valor del potencial transmembrana de reposo debido a la menor actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa conduciendo de esta manera a la hiperpotasemia. Lo contrario ocurre en estados de anabolismo.

Ejercicio

Si bien la asociación entre ejercicio e hiperpotasemia es reconocida, los mecanismos mediante los cuales se produce dicha alteración no se encuentran totalmente aclarados. Las células musculares poseen canales de K⁺ ATP-dependientes. El ATP disminuye el número de canales de potasio abiertos, por lo cual, la reducción de los niveles de ATP con el ejercicio puede abrir más canales de potasio estimulando su liberación de la célula. Este evento puede tener una significación fisiológica ya que el potasio estimula la vasodilatación que conlleva el incremento del flujo muscular y un correcto abastecimiento de nutrientes al músculo. Esta respuesta se ve alterada por la depleción de potasio, situación que puede ocasionar una injuria isquémica muscular. El eflujo de potasio guarda aparentemente una relación proporcional con la intensidad del ejercicio (Tabla 9.5).

La tasa de eflujo de potasio es contrarrestada con un incremento de la actividad de la bomba Na⁺-K⁺-ATPasa de modo tal que la concentración de potasio sérica no experimenta variaciones de jerarquía. Cuando el eflujo

Tabla 9.5: Correlación entre la intensidad del ejercicio y la concentración sérica de potasio. En general, el incremento del potasio sérico no es de jerarquía, pero puede ser potencialmente peligroso si existen factores previos que promuevan la hiperpotasemia; la causa más frecuente de ésta última es el tratamiento farmacológico con drogas hiperkalemiantes como ser los β-bloqueantes.

Intensidad del ejercicio	Incremento del potasio sérico
Leve	0.3-0.4 meq/l
Moderado	0.7-1.2 meq/l
Intenso	> 2 meq/l

de potasio es incrementado en forma aguda y con gran magnitud, puede existir un retardo por parte de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ para su recaptación y contribuiría de esta manera a la hipopotasemia.

La hiperpotasemia por ejercicio es leve y asintomática pero puede ocasionar elevación potencialmente peligrosa si existen anomalías subyacentes en el manejo del potasio como ser pacientes en tratamiento con β -bloqueantes.

Es importante tener en cuenta que el ejercicio puede influir en la determinación de la concentración sérica de potasio. Cuando la extracción de sangre se realiza mediante la aplicación de un torniquete y se solicita que el paciente abra y cierre la mano en forma repetida (ejercicio muscular), el resultado de la concentración de potasio plasmática puede verse incrementado hasta 1-2 mEq/l.

Tasa de recambio celular

Tanto la destrucción como la génesis celular impactan en la concentración sérica de potasio. Como el potasio es el principal ión intracelular, cualquier entidad que se asocie a destrucción celular repercute en la cifra plasmática de potasio incrementándola. La entidad que mejor representa esta situación es el síndrome de lisis tumoral. Éste está definido como una emergen-

cia oncológico-clínica representada por un grupo de complicaciones metabólicas que suceden usual y secundariamente 24 a 48 horas después de la instauración de un determinado tratamiento antineoplásico y que resulta de la destrucción celular masiva. Esto conduce a la liberación de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos hacia la circulación condicionando una falla orgánica multi-sistémica en donde las anomalías electrolíticas representan el punto principal de este disturbio.

El otro extremo es la síntesis de nuevas células, en cuyo proceso se produce una internalización de potasio, junto a otros elementos constitutivos del LIC, originando una tendencia al desarrollo de hipopotasemia. El ejemplo típico es la rápida recuperación de una anemia megaloblástica tras la administración de vitamina B_{12} y/o ácido fólico.

Papel del hígado en el balance interno de potasio tras una ingesta alimenticia

El balance interno posee un papel fundamental para evitar el ascenso brusco de las cifras séricas de potasio tras una ingesta alimentaria. En este aspecto, el hígado juega un papel fundamental al ser la primera barrera que encuentra el potasio absorbido. Para que el hepatocito internalice eficazmente potasio tras una ingesta se requieren dos variables: insulina

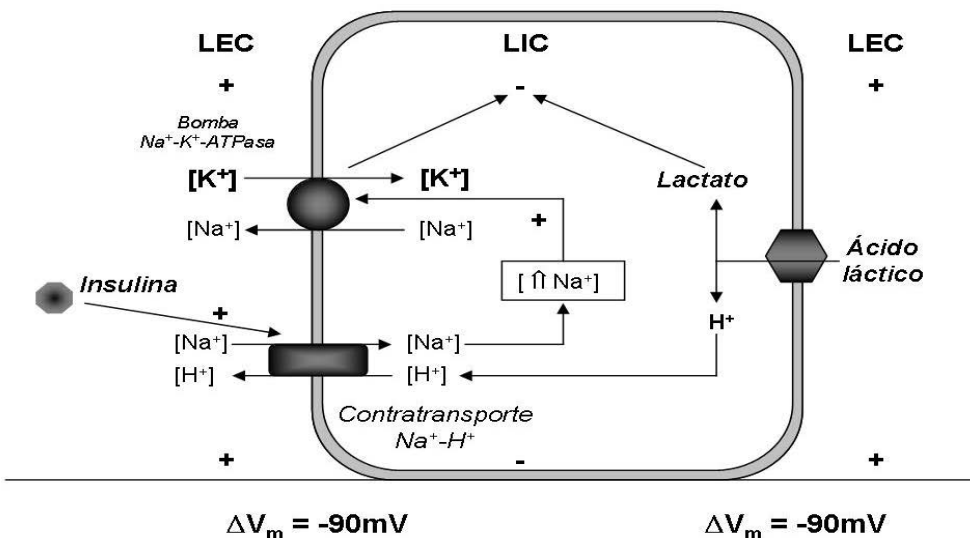


Figura 9.4: Mecanismo de ingreso del potasio dietario al hepatocito. Para tal efecto es necesario la presencia de ácido láctico e insulina que actúan en forma sinérgica. Para mayor detalle refiérase al texto. *Figura original del autor.*

y ácido láctico (Figura 9.4). El ácido láctico ingresa al hepatocito mediante un transportador de ácido monocarboxílico, una vez en el citoplasma se disocia en lactato e H^+ . El lactato negativiza más el interior celular promoviendo un flujo de potasio por gradiente eléctrico. El H^+ liberado incrementa su concentración en sitios adyacentes al contratransportador Na^+/H^+ activándolo (en presencia de insulina) y estimula el ingreso de Na^+ . El incremento en la concentración intracelular de Na^+ , activa la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ que genera un doble efecto: bombea activamente K^+ al interior celular en contra de su gradiente químico y negativiza más el interior celular por ser un mecanismo de transporte electrogénico (saca más cargas positivas de las que ingresa), este último efecto es sinérgico con la disociación del ácido láctico.

El ácido láctico proviene del metabolismo de la célula del intestino delgado en donde se sintetiza a partir de la glucólisis. Esta vía de síntesis es mucho más rápida para obtener lactato, comparada con la tasa de oxidación del piruvato por el ciclo del ácido cítrico debido a que los enterocitos poseen una alta actividad metabólica y gran transporte de glucosa. La absorción de glucosa se realiza mediante el cotransportador glucosa/sodio (SLGT-1), proceso que requiere la extrusión de 2 Na^+ por la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$. Este cotransportador utiliza dos Na^+ por cada molécula de glucosa reabsorbida. Así, la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ es francamente alta con consecuente generación de ADP; éste último estimula la glucólisis intestinal. Se ha constatado un incremento de hasta 4 mmol/l de lactato en plasma de vena porta tras una ingesta alimenticia estimulando la captación del lactato hepático.

Balance externo del potasio

El balance externo de potasio hace referencia a los mecanismos involucrados en el equilibrio entre la ingesta y la excreción de potasio. El riñón es el órgano por excelencia encargado de regular dicha excreción. La ingesta de potasio se encuentra alrededor de 1 mmol/kg/día en pacientes que consumen una dieta occidental, motivo por el cual para mantener un balance

adecuado, la excreción urinaria debe igualar a la ingesta, estimada entre 60 a 90 mmol/día en promedio.

En condiciones normales, alrededor del 90% de la eliminación de potasio se produce a través del riñón, el 10% restante se pierde mediante el sudor y las heces.

Para llevar a cabo dicha excreción es necesario dos variables importantes: 1) el incremento de la concentración de potasio en el fluido que atraviesa el túbulo colector cortical (TCC) y 2) el incremento del volumen del fluido entregado a dicho segmento del nefrón.

Existen otros segmentos del nefrón involucrados en el manejo del potasio (Figura 9.5). El filtrado glomerular es estimado en 180 l/día (125 ml/min), para una concentración plasmática de potasio promedio de 4 mmol/l, el potasio filtrado es de 720 mmol/día. A nivel del túbulo contorneado proximal, el potasio experimenta una reabsorción del 60-65%, equivalente a 470 mmoles, de modo tal que la cantidad diaria de potasio del fluido filtrado que ingresa al asa descendente de Henle es de 250 mmoles/día. En este sector, el inicio del asa descendente de Henle incorpora potasio proveniente de la reabsorción producida en el TCC, así la concentración intratubular de potasio se incrementa transitoriamente hasta llegar a la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Aquí se reabsorbe un 25% de la carga recibida, lo que representa un alrededor de 180 mmoles/día. (En la totalidad del asa de Henle se secreta y reabsorbe 3000 mmol vía el cotransporte $Na^+/K^+/2Cl^-$. Este ciclo permite la reabsorción de Cl^- y Na^+). De esta manera, la concentración de potasio que sale del asa de Henle e ingresa al túbulo contorneado distal (TCD) es de 4 mmol/l (la cantidad de soluto que ingresa a este segmento es de 60 a 90 mmoles/día, igual a la ingesta diaria, con una relación con el volumen de solvente acompañante igual al del filtrado; esto equivale a la carga filtrada y excretada en 24 horas). Por ende, *en el TCC se produce virtualmente toda la regulación urinaria de potasio*. Esto es de una importancia trascendental, ya que la homeostasis de este catión se basa en los incrementos y decrementos que el riñón produce sobre la tasa de excreción del mismo.

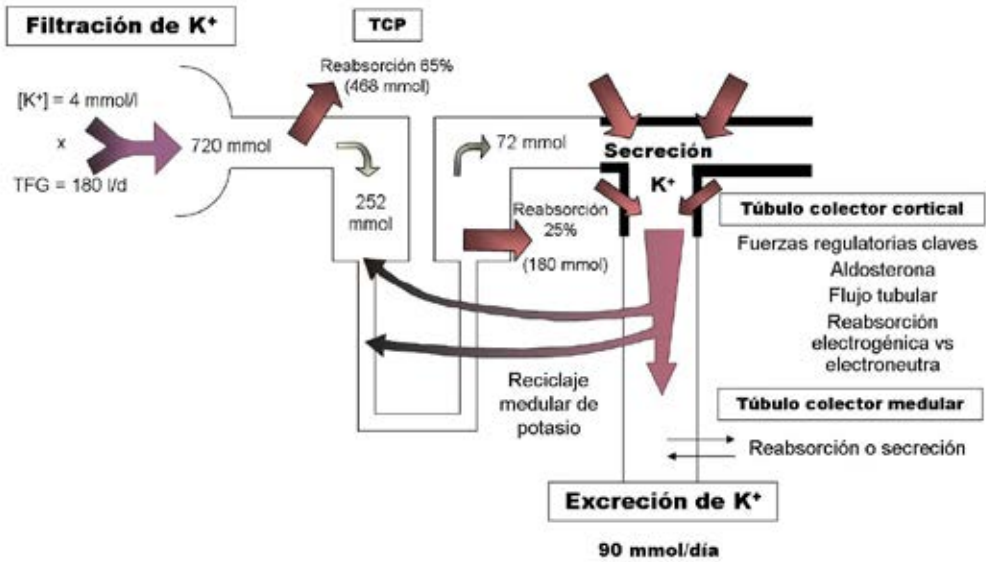


Figura 9.5: Esquematización de los mecanismos que toman lugar en el nefrón respecto al manejo renal del potasio. La filtración aporta una carga tubular proximal de 720 mmol, de los cuales se reabsorben el 65%. Los eventos que ocurren en el asa suponen un manejo de aproximadamente 3000 mmol. Posteriormente al paso por el asa gruesa ascendente de Henle (en donde actúa el co-transporte Na⁺/K⁺/2Cl⁻) ingresa al túbulo contorneado distal una carga equivalente a la cantidad ingerida y excretada por día (60-90 mmol). Los principales mecanismos involucrados en la homeostasis de potasio se llevan a cabo en el túbulo colector cortical, en donde mediante la acción de la aldosterona, el flujo tubular distal y la reabsorción de sodio, determinan la excreción final de potasio, de 60 a 90 mmol/día lo que es equivalente a 1 mmol/kg/día. Para mayor detalle véase el texto.

A nivel del TCD y, principalmente en el TCC, el potasio se secreta bajo regulación del flujo tubular distal, la aldosterona y la reabsorción de sodio electrogénica y electroneutra. En el túbulo colector medular, el potasio experimenta reabsorción o secreción dependiendo de la concentración intratubular del mismo.

En la Figura 9.5 se especifican los eventos que tienen lugar a nivel del TCC, en donde reside fundamentalmente la homeostasis del potasio.

Manejo del potasio en el túbulo contorneado proximal

A nivel del TCP, la reabsorción de potasio se encuentra mayoritariamente acoplada a la reabsorción de sodio y agua. La reabsorción de potasio se realiza a través de vías celular y paracelular. La vía paracelular se encuentra acoplada a la reabsorción de sodio impulsada por el cloro (ver Capítulo 8). La reabsorción celular de potasio a nivel proximal involucra la bomba electrogénica Na⁺-K⁺-ATPasa, un cotransporte electroneu-

tro Cl⁻-K⁺ y canales rectificadores internos de K⁺ (Kir). Los Kir pertenecientes a la familia de canales Kir 1.1 se hallan localizados en la membrana luminal y los pertenecientes a la familia de canales Kir 2.3 se encuentran ubicados en la membrana basolateral (Figura 9.6). Los canales apicales de K⁺ se caracterizan por la baja probabilidad de apertura bajo condiciones fisiológicas, pero incrementan su actividad durante la expansión volumétrica celular, despolarización de la membrana e incremento citosólico de calcio. Los canales apicales poseen una conductancia simple relativamente alta y se encuentran involucrados en la regulación del volumen celular del TCP y estabilización del potencial de membrana apical bajo condiciones que tienden a despolarizar las células proximales, por ejemplo, el incremento en el cotransporte electrogénico representado por reabsorción de solutos orgánicos sodio-dependiente. El incremento de la reabsorción de, por ejemplo, glucosa asociada a sodio, resulta en un incremento neto de carga

positivas en el interior celular, equivalente a una despolarización. Esta modificación eléctrica incrementa la conductancia del canal epitelial de K^+ estimulando la salida del mismo desde la célula tubular al plasma, logrando de esta manera contrabalancear el ingreso de cargas positivas ocasionada por el sodio. Este último proceso es el equivalente a la repolarización, evento considerado de estabilización de membrana.

Varios canales de K^+ han sido identificados en la membrana basolateral; éstos son responsables de generar un potencial de membrana celular negativo. La sensibilidad de estos canales a la acción inhibitoria del ATP citosólico, taurina y GMPc ha sido implicada en varias funciones. La inhibición de los canales de K^+ basolaterales por ATP juega un rol fundamental en el acoplamiento entre la actividad de la bomba Na^+-K^+ -ATPasa y la conductancia al K^+ . Un incremento en el ingreso apical de sodio, disminuye el ATP celular y libera el bloqueo del canal de potasio, en tanto que la inhibición del ingreso de sodio posee el efecto opuesto.

El descubrimiento de una sub-familia de canales de K^+ taurina-sensibles ha conducido a la idea que estos canales se encuentran involucrados en la regulación del volumen celular de las células del TCP, debido a que la exposición

celular a líquidos hipotónicos median la pérdida de taurina, por apertura de los canales de potasio y pérdida de solutos. Este mecanismo, similar a lo que acontece a nivel cerebral en presencia de hiponatremia, constituye un efecto protector contra la lisis celular. El GMPc también ha sido implicado en la disminución de la conductancia de los canales de K^+ basolaterales y en la mediación del efecto inhibitorio de los péptidos natriuréticos atriales. Los canales de K^+ basolaterales son inhibidos por acidificación intracelular y comparten con los canales apicales la sensibilidad a la distensión de la membrana o a la expansión del volumen celular; ambas maniobras incrementan la actividad del canal. Este incremento ejerce un efecto sinérgico protector contra la lisis celular junto a la acción de los canales de K^+ taurina-sensibles descritos anteriormente.

Manejo del potasio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle

A nivel de la porción gruesa ascendente del asa de Henle, el potasio se reabsorbe por vía celular y paracelular. Los mecanismos de transportes implicados en el manejo de potasio están representados por canales rectificadores de

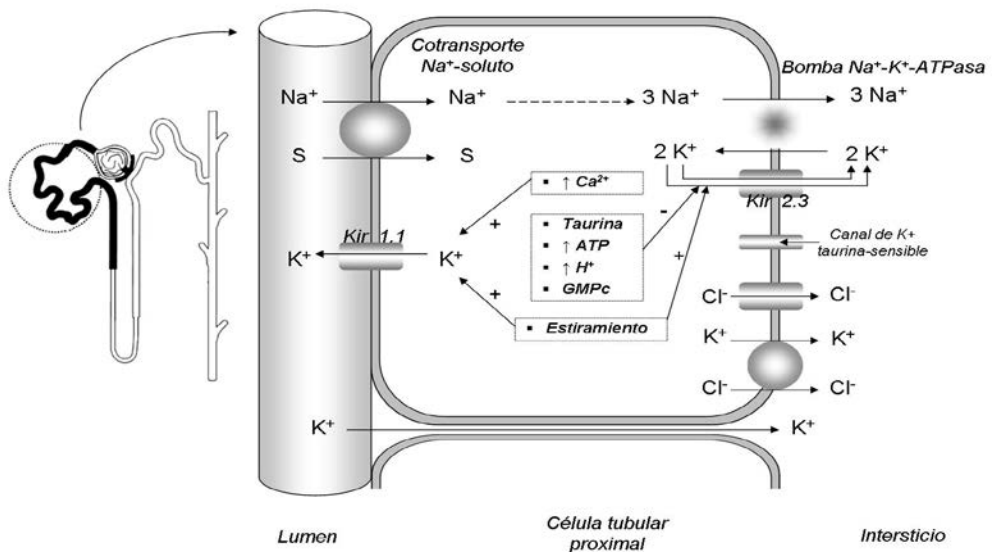


Figura 9.6: Manejo del potasio en túbulo contorneado proximal. Se representan los mecanismos de transporte involucrados y sus respectivos sistemas de regulación.

potasio epiteliales de diferentes conductancias (pertenecientes a la familia Kir1.1, isoformas b y c), canales rectificadores internos de K^+ en la membrana basolateral (Kir2.3), el co-transportador electroneutro $Na^+/K^+/2Cl^-$ a nivel de la membrana luminal y varias vías de transporte a nivel de la membrana basolateral tales como bomba electrogénica $Na^+-K^+-ATPasa$, el cotransporte electroneutro Cl^-K^+ y canales de potasio y cloro (Figura 9.7). A nivel luminal han sido identificados canales de potasio de conductancia baja (35 pS ó pico-Siemens), intermedia (70 pS) y alta (160 pS). Los canales de baja e intermedia conductancia poseen una alta probabilidad de apertura y son responsables del extenso reciclaje de potasio a través de la membrana apical, proceso que provee potasio para efectivizar el cotransporte $Na^+/K^+/2Cl^-$. Otra función de estos dos tipos de canales es la generación de un potencial de membrana lumen positivo, creando un importante gradiente eléctrico para la reabsorción de varios cationes como ser Na^+ , K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} a través de la vía paracelular, característicamente con alta permeabilidad a estos cationes. Así, la inhibición de estos canales apicales disminuye la reabsorción de una fracción significativa de los iones mencionados que son entregados al asa ascendente de Henle. En vista de la alta probabilidad de apertura y de la conductancia simple al K^+ , los canales luminales de 70 pS contribuyen aproximadamente a dos tercios de la conductancia apical. Los canales de K^+ apicales de alta conductancia (160 pS) poseen una muy baja probabilidad de apertura y, bajo condiciones fisiológicas, contribuyen muy poco a la conductancia apical de K^+ . Es probable que este tipo de canal participe en la regulación del volumen celular y su activación durante la expansión celular tubular medie la liberación de K^+ y la restauración del volumen.

Los canales de K^+ ubicados en la membrana basolateral posiblemente participen en la generación del potencial de membrana celular interior negativo. Los canales de Cl^- en la membrana basolateral cumplen la importante función de disminuir el potencial de membrana por debajo del potencial de equilibrio del potasio y así contribuyen a la asimetría de los potenciales de membrana luminal respecto al

basolateral. Esta asimetría de potenciales confiere polaridad funcional a la célula del asa de Henle.

Los canales apicales de K^+ se encuentran regulados por cambios en el metabolismo celular, la concentración de ATP, el pH, las quinasas relacionadas a la fosforilación (proteinkinasa A -PKA- y proteinkinasa C -PKC-), mensajeros intracelulares tales como el óxido nítrico, calcio, ácido araquidónico, 20-HETE (ácido 20-hidroxi-eicosa-tetra-enoico), prostaglandina E_2 y angiotensina II. Los efectos inhibitorios del incremento en la concentración de calcio extracelular sobre la actividad de los canales de K^+ de conductancia 70 pS se encuentran mediados por receptores de calcio basolaterales. La supresión de los canales de potasio en la hipercalcemia disminuye el reciclaje apical de K^+ y reduce la reabsorción de $ClNa$. La ADH estimula los canales apicales de potasio; los canales de baja conductancia (35 pS) son estimulados por la ADH vía PKA y fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfato (PIP2), en tanto que los de conductancia intermedia son estimulados vía AMPc y PKA. Bajas concentraciones citosólicas de ATP son necesarias para la fosforilación de los canales apicales de K^+ y estimulación. Altas concentraciones de ATP bloquean dichos canales, como así también las altas concentraciones de ATP extracelulares luminales. Este tipo de inhibición de la actividad iónica por el ATP involucra la estimulación de receptores purinérgicos en la membrana apical y subsecuente activación de fosfatasa unidas a la membrana vía mecanismos dependientes del GMPc. La activación de la PKC bloquea la activación del canal, efecto Ca^{2+} -dependiente y provee un mecanismo adicional por el cual, un aumento del Ca^{2+} celular disminuye el reciclaje de K^+ . En contraste al efecto inhibitorio del Ca^{2+} sobre los canales de K^+ de conductancia intermedia, un incremento en el Ca^{2+} celular puede incrementar los canales de alta conductancia. Con altas concentraciones de Ca^{2+} , estos canales son insensibles a los cambios en el pH que bloquea los canales de conductancia baja e intermedia y no son inhibidos por ATP.

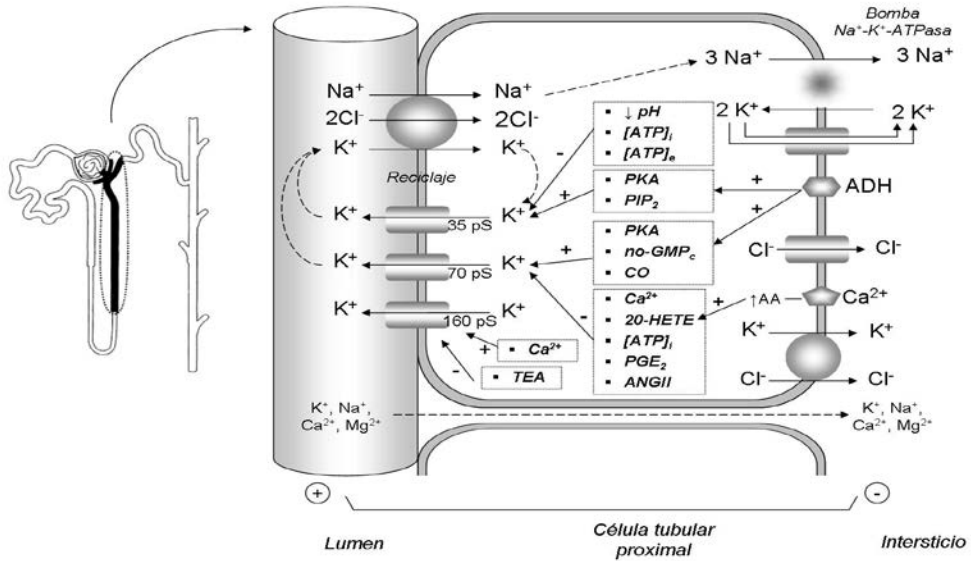


Figura 9.7: Manejo del potasio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle. Se representan los mecanismos de transporte involucrados y sus respectivos sistemas de regulación. TEA: tetra-etil-amonio, PKA: proteínaquinasa A, PIP₂: fosfatidil-inositol-4,5-bisfosfato, CO: monóxido de carbono, 20-HETE: ácido 20-hidroxi-eicosa-tetra-enoico, PGE₂: prostaglandina E₂, ANGI: angiotensina II, ADH: hormona antidiurética, AA: ácido araquidónico.

Tabla 9.6: Mecanismos de transporte implicados en el manejo renal de potasio a nivel del túbulo colector cortical. Para mayor detalle véase el texto.

Mecanismos de transporte de potasio presentes en el TCC	
Mecanismo	Características
Canales específicos de potasio	Son los mayores representantes del transporte tubular de potasio. Existen dos tipos bien definidos en base a la conductancia que presentan: uno permanentemente abierto, referido frecuentemente como canales rectificadores de potasio, y son mayoritariamente determinantes de la conductancia luminal de potasio. Se encuentran inhibidos por la disminución del pH celular, el ATP, el ácido araquidónico y la proteína-C-quinasa. El otro tipo de canal es el que solo se abre bajo ciertos estímulos, así se han diferenciado los canales de potasio voltaje dependiente y los canales de potasio calcio-dependiente, si bien no se ha podido asignar funciones específicas a este grupo de canales en el TCC.
Contratransportadores	Principalmente representado por el cotransporte K ⁺ /H ⁺ . La activación de este mecanismo de transporte ocasiona reabsorción de K ⁺ y secreción de H ⁺ siempre y cuando exista un anión aceptor del mismo en el lumen tubular como CO ₃ H ⁻ , NH ₃ o fosfato divalente. Dicha reabsorción puede tener lugar tanto el túbulo colector cortical como en el túbulo colector medular. La cantidad de potasio sometido a este mecanismo es escasa.
Cotransportadores	Representado por el cotransporte K ⁺ /Cl ⁻ . La actividad de este mecanismo produce una secreción de K ⁺ y opera solamente con concentraciones intratubulares de Cl ⁻ muy bajas.
Bomba Na⁺-K⁺-ATPasa	Su papel fundamental es mantener una baja concentración de sodio intracelular e internalizar potasio desde el fluido peritubular a la célula para permitir la excreción del mismo.

Manejo del potasio en el túbulo colector cortical

El movimiento de potasio en este segmento del nefrón se produce mediante una serie de mecanismos de transportes (Tabla 9.6). Los transportadores involucrados en el manejo del K^+ en este segmento del nefrón son canales epiteliales específicos de K^+ en la membrana luminal y basolateral, la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ localizada en la membrana basolateral, cotransportador K^+-H^+ y cotransporte K^+-Cl^- .

Canales específicos de potasio

En este grupo se encuentran los canales de rectificación interna de K^+ y los canales de K^+ calcio y voltaje dependientes. Los canales de K^+ voltaje y calcio dependientes no poseen, hasta la fecha, funciones específicas a nivel renal.

Los canales de rectificación interna de potasio permiten fácilmente el movimiento de K^+ en la mayoría de las células en las que se encuentran presentes. Poseen diversas funciones dependiendo del tipo y de la localización del canal. Existen siete familias de canales de rectificación interna de K^+ (Kir1 a Kir7) que pueden ser clasificadas en cuatro grupos funcionales: 1) los canales Kir clásicos (Kir2.x) son constitutivamente activos, 2) los canales Kir ligados a la proteína G (Kir3.x) son regulados por receptores acoplados a la proteína G, 3) los canales Kir ATP-sensibles (Kir6.x) se encuentran estrechamente ligados al metabolismo celular y 4) los canales Kir transportadores de K^+ (Kir1.x, Kir4.x, Kir5.x y Kir7.x), ampliamente distribuidos en el epitelio tubular renal. De los 4 grupos funcionales, sólo los Kir clásicos y los Kir transportadores de K^+ se encuentran presentes a nivel renal (Figura 9.8). Los canales específicos de K^+ se localizan tanto en la membrana luminal como en la membrana basolateral.

Dos canales específicos de K^+ han sido localizados en la membrana apical, uno de alta conductancia (100 pS) y otro de baja conductancia (35 pS). Los canales de rectificación de K^+ de alta conductancia activados por el Ca^{2+} son denominados canales Maxi-K y son estimulados por el incremento en el flujo tubular distal, variable ampliamente reconocida que incrementa la excreción renal de K^+ . Los canales específicos de K^+ de baja conductancia

son conocidos como ROMK (renal outer medullary K^+ channel). Ambos tipos de canales pertenecen a la familia de los canales Kir1.1.

Los canales específicos de K^+ ubicados en la membrana basolateral exhiben un amplio rango de conductancia, desde 18 pS a 85 pS y pertenecen a la familia de los canales Kir4.1, Kir5.1 y Kir2.3.

El TCC, sitio principal que regula la excreción de K^+ , expresa distintos tipos de canales Kir en la membrana basolateral. Mientras que los canales apicales muestran una rectificación interna de K^+ leve con una conductancia intermedia, los canales basolaterales muestran una fuerte rectificación interna con una pequeña conductancia. Este perfil asimétrico en la expresión de los canales Kir en la membrana celular es sumamente importante para el transporte vectorial de K^+ desde la membrana basolateral hacia la membrana apical. Los canales Kir basolaterales, pertenecientes a las familias Kir2.3/4.1/5.1, mantienen la diferencia de potencial transmembrana a través de la membrana basolateral y un gradiente eléctrico favorable para la salida de K^+ sin un significativo reciclaje hacia el intersticio. La conductancia a nivel luminal se realiza mediante los canales Kir1.1 y juegan un papel fundamental en la secreción de K^+ .

Los canales epiteliales de sodio juegan un importante rol en la secreción de K^+ en virtud de su influencia en la determinación del potencial de membrana luminal. La secreción de K^+ en este segmento comienza con el ingreso activo del mismo desde el intersticio hacia el LIC de la célula tubular mediante la acción de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ y, posteriormente, su salida pasiva hacia el lumen a favor tanto de su gradiente de concentración como de su gradiente eléctrico (Figura 9.9). Dada la presencia de canales de K^+ en la membrana basolateral, la secreción neta depende del movimiento pasivo regulado hacia el lumen o intersticio. El movimiento o reciclaje de K^+ a nivel de la membrana basolateral es de escasa significación ya que el potencial de membrana en ese sitio se encuentra muy próximo al potencial de equilibrio del K^+ . Además, el potencial de membrana con el interior negativo, estimula el ingreso de K^+ desde el líquido peritubular. Esta última si-

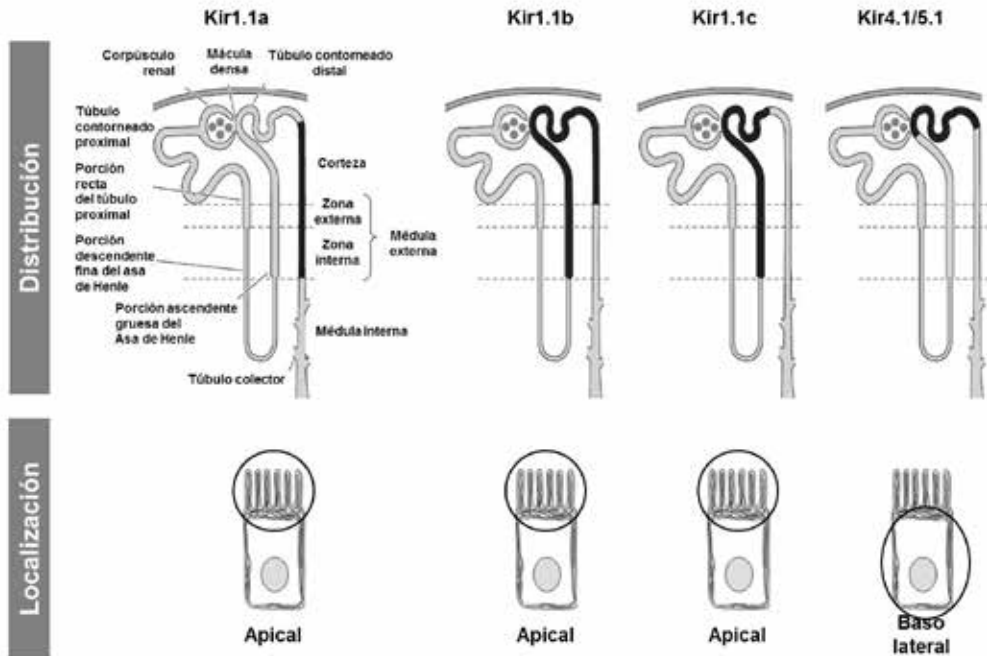


Figura 9.8: Distribución de los canales rectificadores de potasio en el riñón y su impacto fisiológico. En la franja superior se observa la distribución de las isoformas de los canales Kir1.1 y los canales heterométricos Kir4.1/5.1. Cada isoforma de los canales Kir1.1 (Kir1.1a, -b, y -c) es expresado en segmentos particulares del epitelio renal. En la franja inferior se detalla la localización de cada canal en la superficie celular.

tución se observa cuando la secreción de K^+ es estimulada en forma máxima, por ejemplo, ante la administración crónica de mineralocorticoides y cuando el potencial transmembrana alcanza un nivel tan alto que excede el potencial de equilibrio del K^+ .

Se ha postulado que el incremento en la actividad de los canales de K^+ basolaterales permiten la extrusión de K^+ desde la células intercalares ante la presencia de hipokalemia. Contrariamente, en estados de normo ó hiperkalemia, la reabsorción neta de K^+ debería tornarse inefectiva en virtud de la baja actividad de los canales de K^+ basolaterales asociado a extenso reciclaje de K^+ a nivel de la membrana apical.

Los canales de K^+ de alta conductancia poseen una baja probabilidad de apertura tanto en las células principales como en las intercalares y se activan con el edema celular, por lo tanto desempeñan muy baja actividad respecto a la secreción de K^+ bajo condiciones basales. Una extensa evidencia apoya el incremento de la actividad de estos canales con el

aumento del flujo distal, estando así involucrados en la mediación del incremento de la excreción de potasio secundario dependiente del flujo luminal.

Los canales de baja conductancia apicales poseen mecanismos de regulación muy similares a los que se encuentran en el asa de Henle. La activación de los canales es inducida por la fosforilación dependiente del AMPc, alcalinización citosólica e incremento de la concentración de PIP2, en tanto que la PKC, el ácido araquidónico, el ATP citosólico, la quinasa calcio-calmodulina, bajo pH, la activación de la defosforilación por protein-fosfatasas y la disminución de la concentración extracelular de ATP disminuyen la actividad. La actividad de los canales de K^+ lumbinales de baja conductancia es también dependiente de la ingesta de K^+ guardando una relación directa bidireccional entre ambas variables. Debido a que la probabilidad de apertura de los canales de K^+ apicales es muy alta, los cambios dietarios de K^+ se encuentran casi completamente media-

dos por alteraciones en la densidad del canal. Los cambios agudos no son mediados por los niveles circulantes de aldosterona, si bien el aumento total de la densidad del canal durante períodos prolongados parece depender del rol permisivo de la aldosterona. Recientes evidencias sugieren que un mecanismo independiente de la aldosterona puede jugar un rol mayor en la regulación de la densidad de estos canales respecto a cambios en el balance de K^+ . La actividad de la tirosina quinasa es el centro de este mecanismo. Se ha demostrado que, ante la disminución de la ingesta de K^+ , la actividad de la tirosin-quinasa aumenta por fosforilación y remueve por endocitosis los canales apicales de K^+ como efecto protector contra el desarrollo de la hipokalemia. La defosforilación de esta enzima produce el efecto contrario. Así, la internalización e inserción de los canales de K^+ se encuentra regulada por el balance entre la fosforilación y defosforilación de la tirosina. La actividad de los canales de baja conductancia apicales de K^+ también dependen de la actividad de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ basolateral. Una disminución de la actividad de la bomba disminuye la concentración intracelular de K^+ con disminución asociada de los canales epiteliales de K^+ y visceversa, relación posible-

mente mediada por cambios en la actividad de la PKC calcio-dependiente y, quizás, también con el pH y ATP celulares.

Varios canales de K^+ han sido identificados en la membrana basolateral, y se diferencian de los canales apicales no sólo por sus diferentes conductancias sino también por su sensibilidad al AMPc, GMPc, ON y la hiperpolarización.

Contratransportadores

El contratransporte $K^+-H^+-ATPasa$ típico, se localiza a nivel gástrico y es el principal responsable del mecanismo de acidificación del lumen gástrico (HKA_1). Consiste en una ATPasa tipo P2 con una subunidad α responsable de la acción catalítica de la enzima y una subunidad β que desempeña un rol en la estabilización, maduración y localización de la enzima a nivel de la membrana plasmática y, quizás, en el contratransporte K^+-H^+ . Varias isoformas adicionales de la subunidad α del contratransporte $K^+-H^+-ATPasa$ han sido descritas; las isoformas HKA_{2a} , HKA_{2b} , HKA_{2c} y HKA_3 fueron identificadas en animales en tanto que la isoforma HKA_4 (también denominada ATP1AL1) fue clonada en humanos. El potencial rol del contratransporte $K^+-H^+-ATPasa$ en la regulación del balance de potasio

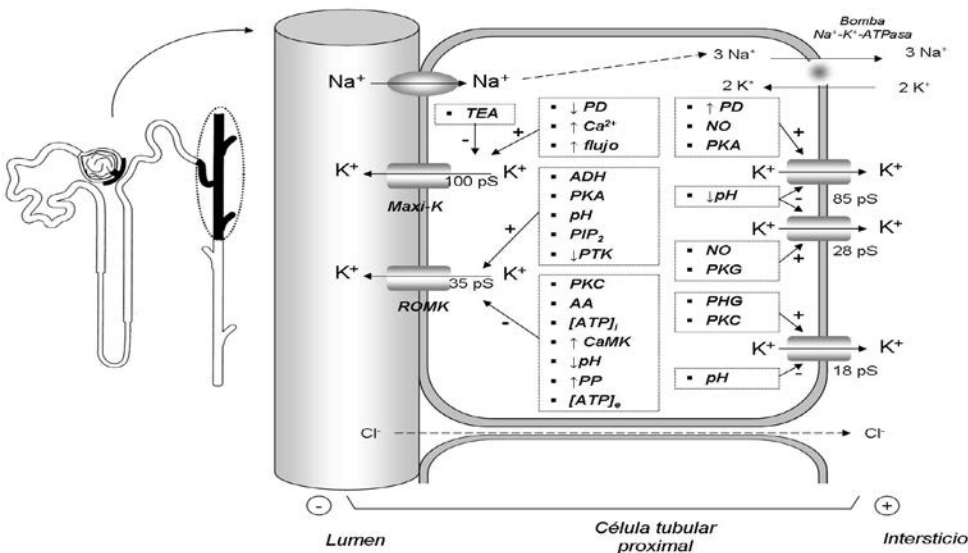


Figura 9.9: Manejo del potasio en el túbulo colector cortical. Se representan los mecanismos de transporte involucrados y sus respectivos sistemas de regulación. TEA: tetra-etil-amonio.

y del estado ácido-base no ha sido aún totalmente estudiado. Las isoformas HKa₁ y HKa₄ se encuentran presentes en el túbulo colector, tanto en su segmento cortical como en el medular. Ambas isoformas se encuentran primariamente presentes en las células intercalares y, en menor grado, en las células principales. La activación de este mecanismo de transporte ocasiona reabsorción de K⁺ y secreción de H⁺ siempre y cuando exista un anión aceptor del mismo en el lumen tubular como CO₃H⁻, NH₃ o fosfato divalente; así, este sistema de transporte posiblemente participe en la regulación renal de la excreción de ácido y en la reabsorción de K⁺.

Cotransportadores

El cloro es un componente crítico de las células vivas. Es el principal anión difusible del interior celular, el resto lo constituyen los aniones orgánicos impermeables. Debido a que la electroneutralidad es mantenida en condiciones basales, cambios en la concentración intracelular de cloro es acompañado por cambios en el contenido de otros solutos. A su vez, y debido a la alta permeabilidad de la membrana celular al agua, los cambios referidos de soluto intracelular son acompañados de cambios en el volumen de agua del LIC. Para mantener constante el volumen del LIC, la célula debe poner en juego energía que asegure el funcionamiento de los mecanismos de transporte primario y secundario. Los cotransportadores cloro-cación (CCC) se encuentran involucrados en el movimiento iónico electroneutro a través de la membrana. Tres grupos de proteínas han sido identificadas en la familia de CCC en base a estructuras, ligandos e inhibidores: 1) cotransportadores Na⁺-Cl⁻ sensibles a tiazida (NCC), 2) cotransportadores Na⁺-K⁺-Cl⁻ (NKCC) sensibles a diuréticos del asa con sus dos variedades NKCC1/BSC2 y NKCC2/BSC1 y, 3) cotransportadores K⁺-Cl⁻ (KCC). Los KCC median el movimiento acoplado de K⁺ y Cl⁻ a través de la membrana y se encuentran involucrados en la regulación del volumen celular en respuesta al edema celular en eritrocitos y en el movimiento vectorial de Cl⁻ a través del epitelio renal con dirección neta desde el interior celular hacia el exterior celular. Al menos

cuatro isoformas del KCC han sido identificadas (KCC1 a KCC4) y funcionalmente caracterizadas. El KCC posee la misma estructura proteica con 12 dominios de transmembrana, con un amplio bucle extracelular, con sitios potenciales de N-glicosilación y una porción citoplasmática N y C-terminal. El KCC1 es expresado en humanos en células eritroides, no eritroides y diversos tejidos. El KCC2 no es activado por edema celular y su localización se encuentra restringida al cerebro, pudiendo funcionar como amortiguador del potasio extracelular dentro del tejido cerebral y como perpetuador del gradiente transmembrana de Cl⁻. El KCC3 comparte cerca del 77% de las características del KCC1 y se encuentra altamente expresado en cerebro, corazón, músculo esquelético y riñón. El KCC4 posee una similitud del 65-71% al KCC1/KCC2 y se encuentra altamente expresado en corazón y riñón.

La actividad de este mecanismo genera secreción de K⁺ y opera solamente con concentraciones intratubulares de Cl⁻ muy bajas.

El potasio exhibe un ritmo circadiano en su cinética de excreción. Se ha constatado un incremento de la misma cerca del mediodía y su mínimo valor durante la noche. Esto estaría relacionado con una alta concentración de potasio en el líquido luminal del TCC y sería independiente de la actividad de la aldosterona. Los hechos que independizan el ritmo circadiano del potasio de la bioactividad de la aldosterona serían los siguientes: 1) el incremento en la excreción diurna de potasio no se acompaña de aumento en las cifras plasmáticas de aldosterona, 2) en animales adrenalectomizados, el ritmo circadiano se mantiene a pesar de una infusión constante de aldosterona y 3) la infusión nocturna de aldosterona no incrementa significativamente la excreción de potasio.

Factores reguladores de la secreción de potasio

Existen cuatro variables que controlan la secreción de potasio a nivel del TCC: la reabsorción de sodio, la presencia aniónica en el lumen, la bioactividad de la aldosterona y el flujo tubular distal.

Reabsorción de sodio

La secreción de potasio se produce en la célula principal del TCC. Para que la secreción de potasio sea factible, es imprescindible que exista una reabsorción de sodio. Ésta se efectiviza mediante los canales epiteliales de sodio (CENa) presentes en la membrana luminal de la célula principal, activados por la acción de la aldosterona e inhibidos por los diuréticos ahorradores de potasio.

La reabsorción de sodio puede adquirir dos modalidades desde el punto de vista eléctrico: reabsorción electrogénica o reabsorción electroneutra. La forma de reabsorción será dependiente de la relación Na^+/Cl^- presente en el líquido tubular que ingresa al TCC. La relación igual a 1 (iguales concentraciones de sodio y cloro) determina una reabsorción electroneutra, en tanto que la reabsorción electrogénica estará dada con una relación mayor a 1 (mayor concentración de sodio que de cloro).

La reabsorción electrogénica se produce cuando se reabsorbe más sodio que cloro. El ingreso de sodio al LIC de la célula principal del TCC posee dos efectos: 1) aumenta el número de cargas negativas lumbales creando una fuerza eléctrica que atrae al potasio al lumen por diferencia de cargas y 2) incrementa la concentración de sodio del LIC con aumento de la actividad de la bomba $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPasa}$ en la membrana baso-lateral y translocación de sodio hacia el capilar en intercambio con potasio e incremento de su concentración intracelular. Esto genera un gradiente de concentración que favorece su secreción hacia la luz tubular, acción sinérgica al incremento de la negatividad luminal recientemente descripto.

La reabsorción electroneutra se produce cuando iguales cantidades de sodio y cloro son reabsorbidos por la célula principal. Esta forma de

transporte no genera gradiente eléctrico ya que cada carga positiva es “balanceada” por una carga negativa, de modo tal que el valor del potencial transmembrana no se modifica y no genera secreción de potasio por gradiente eléctrico.

El ingreso de cloro estaría dado por vía paracelular principalmente estimulado por la negatividad intraluminal y limitado por la baja permeabilidad de la membrana celular al cloro.

Presencia aniónica en el lumen del TCC

La presencia de aniones, principalmente el bicarbonato ejerce modificaciones en la secreción de potasio. El bicarbonato puede actuar por negativización intraluminal potenciando la secreción de potasio por gradiente eléctrico, aunque pareciera no ser un mecanismo tan sencillo en vista que el bicarbonato ocasiona un importante incremento del gradiente transtubular de potasio (GTTK) incluso en presencia de cloro en el lumen.

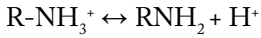
Otro mecanismo considerado es que el bicarbonato inhibe la reabsorción de cloro en el TCC. Esta relación se basa en la observación de situaciones clínicas en las cuales existe una mayor entrega de bicarbonato al TCC (Tabla 9.7), en las cuales se constata hipokalemia con un incremento inapropiado de potasio urinario. La explicación de este fenómeno no se encuentra establecida. Halperin y Goldstein postulan brillantemente la siguiente teoría: la boca del canal de cloro posee un grupo químico cargado positivamente, el grupo amino-épsilon ($\text{R}-\text{NH}_3^+$) ubicado en la lisina con un pK cercano a 9. Estas cargas positivas ejercen una atracción del cloro hacia la boca del canal y el ingreso al mismo. Si el bicarbonato, en lugar del cloro, es atraído hacia ese microambiente resultaría en la alcalinización del mismo. La alcalinización acercaría el pH del microambiente al pK del grupo $\text{R}-\text{NH}_3^+$ ocasionando

Tabla 9.7: Situaciones clínicas en las que se constata un aumento del bicarbonato del fluido intratubular que arriba al TCC. Todas poseen en común alcalosis metabólica e hipopotasemia con una inapropiada alta concentración de potasio urinario.

Entidades clínicas con incremento de la entrega distal de bicarbonato al TCC

- Vómitos
- Tratamiento con bicarbonato de la acidosis tubular proximal
- Uso de diuréticos que inhiben la anhidrasa carbónica
- Acidosis tubular distal

su disociación como se muestra a continuación (la ecuación se desplaza a la derecha con el incremento del pH):



El grupo eléctricamente neutro RNH_2 es sumamente reactivo y se combinará con CO_2 para dar lugar a la formación de complejos carbaminos que comparten una carga negativa. El compuesto carbamino-aniónico resultante puede desplazar al cloro de la boca del canal de cloro y así disminuir la reabsorción de cloro.

Aldosterona

La aldosterona es una hormona lipídica cuyo papel en la regulación del volumen plasmático se encuentra bien establecido. Su acción, más allá de la restitución del volumen plasmático por reabsorción de sodio y agua, implica una influencia en el manejo renal de potasio e hidrógeno. La síntesis de aldosterona ocurre en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal a partir del colesterol. Luego de una serie de reacciones enzimáticas microsomales, la aldosterona se sintetiza finalmente por la acción de la enzima mitocondrial P450 C11 aldosterona sintasa (CYP11B2). La liberación se produce por la presencia de hiperkalemia y por la angiotensina II y es inhibida por el factor natriurético atrial. La angiotensina II incrementa su concentración cuando se libera renina del aparato yuxtaglomerular. La liberación de renina es producida por la estimulación β_1 -adrenérgica y por condiciones clínicas que tengan en común hipoperfusión de la arteriola aferente (disminución del volumen circulante efectivo, estenosis de la arteria renal, etc). La angiotensina II, además de estimular la secreción de aldosterona de la corteza de la glándula suprarrenal, posee un potente efecto vasoconstrictor y estimula la reabsorción proximal de bicarbonato.

Una vez liberada la aldosterona, se transporta en sangre unida a una proteína transportadora y posteriormente ingresa al interior de la célula principal del TCD y TCC vía membrana basolateral.

La acción de la aldosterona no se limita únicamente al TCD y TCC; su acción se extiende a otra gran variedad de tejidos entre los

que figuran epitelio del colon distal, epitelios pulmonares, canales excretores de las glándulas salivares y sudoríparas, keratinocitos, células del sistema nervioso central (especialmente hipocampo), cardiomiocitos, células endoteliales, musculares vasculares lisas y adipocitos.

Debido a su naturaleza liposoluble, atraviesa la membrana de la célula blanco ó célula principal, sin necesidad de transportadores intermedios, mediante difusión simple.

Es importante en este punto recordar las células constitutivas del TCD y TCC. Ambas estructuras cuentan con dos tipos de células: las principales y las intercalares. Las células intercalares se distinguen de las células principales por tener menor voltaje en la membrana basolateral, mayor resistencia fraccional de la membrana apical y menor conductancia de la membrana basolateral para K^+ . Las células principales intervienen en el transporte de Na^+ , reabsorción de H_2O y secreción de K^+ , en tanto que las células intercalares intervienen en la regulación renal del equilibrio ácido-base.

La acción de la aldosterona consta de una respuesta genómica y no genómica (Figura 9.10):

Respuesta genómica: Una vez en el LIC, la aldosterona se une al receptor de las células principales. La aldosterona posee la capacidad de unirse a dos tipos de receptores: el receptor de mineralocorticoides (de alta afinidad o tipo I) y el receptor de glucocorticoides (de baja afinidad o tipo II). Las acciones en el epitelio renal las ejerce mediante el receptor mineralocorticoide (RM). El receptor se encuentra en el citoplasma de la célula asociado a proteínas de shock térmico hsp90 y hsp70 e inmunofilinas formando un complejo que mantiene al receptor en forma inactiva. La unión de la aldosterona con este complejo libera al RM de las proteínas mediante un cambio conformacional. Así, el complejo hormona-receptor ingresa al interior nuclear a través de los poros de la membrana, proceso en el que intervienen proteínas específicas tales como la importina α , la importina β y proteínas G monoméricas acopladas a la hidrólisis de GTP. Una vez en el núcleo, el complejo actúa como factor de transcripción reconociendo las secuencias nucleotídicas en las regiones promotoras de los genes diana, conocidos como "*Glucocorticoid*

Response Element" (GRE).

La respuesta consta de dos fases diferentes: La fase temprana o precoz y la fase tardía.

- Fase temprana: Se observa a partir de los 30 minutos y se caracteriza por la capacidad de modulación de la actividad de los transportadores de Na^+ y K^+ pre-existentes incrementando las propiedades cinéticas de dichas estructuras. Esto se concreta con la translocación de los canales epiteliales de sodio, precursores de las subunidades constitutivas de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ y el co-transportador Na^+/Cl^- sensible a tiazidas. Entre los genes inducidos precozmente por la aldosterona destacan las proteínas Sgk-1 (serum and glucocorticoid regulated kinase), CHIF (Channel Inducing factor), Ki-Ras, GILZ (Glucocorticoid-Induced Leucine Zipper) y NDRG2 (N-Myc Downstream Regulated Gene 2). Esta fase se observa con cambios agudos en el balance de sodio y agua, permitiendo de esta manera celeridad en la recuperación de las variables fisiológicas.

- Fase tardía: Se observa a partir de las 3 horas y es consecuencia de un estímulo prolongado de la aldosterona. En ella se insertan canales de potasio ROMK en la superficie luminal y terminan de ensamblar la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ adicionando más subunidades.

Una vez ensambladas más bombas $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ e insertos los canales de sodio y potasio en la membrana luminal, comienza la reabsorción de sodio y la secreción de potasio. Para lograr tal efecto, la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ incrementa su actividad (por mayor número) y estimula la salida de sodio hacia el capilar, esto permite que la concentración de sodio en el LIC sea baja y permita el ingreso de sodio desde el lumen al LIC por diferencia de concentración y de potencial eléctrico. La mayor actividad de la bomba también estimula el ingreso de potasio desde el capilar hacia el LIC, esto incrementa la concentración citoplasmática de potasio creando un gradiente de concentración que estimula el flujo de potasio desde el LIC hacia el lumen tubular.

Otro efecto de suma importancia de la aldosterona en la fisiología renal es la capacidad de regular el equilibrio ácido-base, acción que se realiza en las células intercalares y es realiza-

da por las ATPasa de H^+ vacuolares (V-ATPasas). Estas células se encuentran tanto en el túbulo conector como en los túbulos colectores corticales y medulares. En el túbulo colector, las V-ATPasas electrogénicas que translocan protones son las responsables de la mayor parte de la secreción de H^+ que se lleva a cabo en este segmento, encontrándose concentraciones promedio de 14.000 bombas/ m^2 . Las células intercalares constituyen el 40% de las células en la nefrona distal y existen en dos formas: una secreta H^+ (células intercalares α) y la otra HCO_3^- (células β). Las células α son abundantes en el túbulo colector medular superficial, aunque también están presentes en el túbulo colector cortical; tienen una ATPasa de H^+ en la membrana apical y un transportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en la membrana basolateral. Las células intercalares β se encuentran únicamente en el túbulo colector cortical y su polaridad se encuentra invertida, ya que tienen una ATPasa de H^+ en la membrana basolateral y un transportador $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en la membrana apical. Se ha demostrado que frente a una dieta rica en ácido, las células β se transforman en células α . Este proceso se conoce como plasticidad en la polaridad de los epitelios y parece ser que este proceso adaptativo involucra exclusiva o preferencialmente a las células intercalares β .

La aldosterona estimula la secreción de H^+ por dos mecanismos diferentes: 1) por mecanismo indirecto, negativizando el lumen tubular (acción ya descrita a nivel de las células principales por reabsorción electrogénica de Na^+) y 2) por estimulación directa de la $\text{H}^+\text{-ATPasa}$.

Respuesta no genómica: Esta respuesta se caracteriza y se diferencia de la anterior en que puede actuar dentro de los pocos segundos de iniciado el estímulo y comprende efectos celulares y paracelulares. Estos efectos son independientes de la regulación en la expresión de nuevos genes. Esta respuesta, a diferencia de la respuesta genómica, no es inhibida por la espirolactona, por lo cual se deduce que no es dependiente del RM. Comprende dos mecanismos efectores.

- Respuesta celular: Se postula la existencia de receptores de membrana (a pesar de ser hormona de naturaleza lipídica) para

justificar la acción ultra rápida, si bien hasta la fecha no ha podido identificarse tales estructuras. Existe evidencia que la aldosterona tendría la capacidad de modular la concentración intracelular de segundos mensajeros como el diacilglicerol (DAG), el AMPc, el calcio intracelular, el pH intracelular o el inositol-1,4,5-trifosfato (IP3) y/o activando kinasas tales como MAPK (mitogen-activated protein kinases) o PKCa (proteín-quinasa alfa). Estos eventos conducirían finalmente al incremento de la conductancia al sodio por estimulación de los transportadores pre-existentes.

- Respuesta paracelular: La aldosterona ejercería su acción no genómica paracelular modificando la permeabilidad de las

uniones estrechas intercelulares (UE) o tight junction. Las UE no son meramente estructuras de adhesividad intercelular, sino que se ha demostrado que actúan de barrera biofísica determinando las propiedades de permeabilidad de un tejido dado. La composición química de estas estructuras están representadas por diferentes proteínas tales como ocludinas, claudinas y proteínas ZO y poseen la capacidad de interactuar con proteínas del citoesqueleto. La aldosterona es capaz de modular rápidamente la permeabilidad paracelular, efecto íntimamente ligado a la fosforilación de ciertas proteínas de las UE como la claudina 4.

Flujo tubular distal

El incremento del flujo tubular distal constituye un factor de suma importancia en la

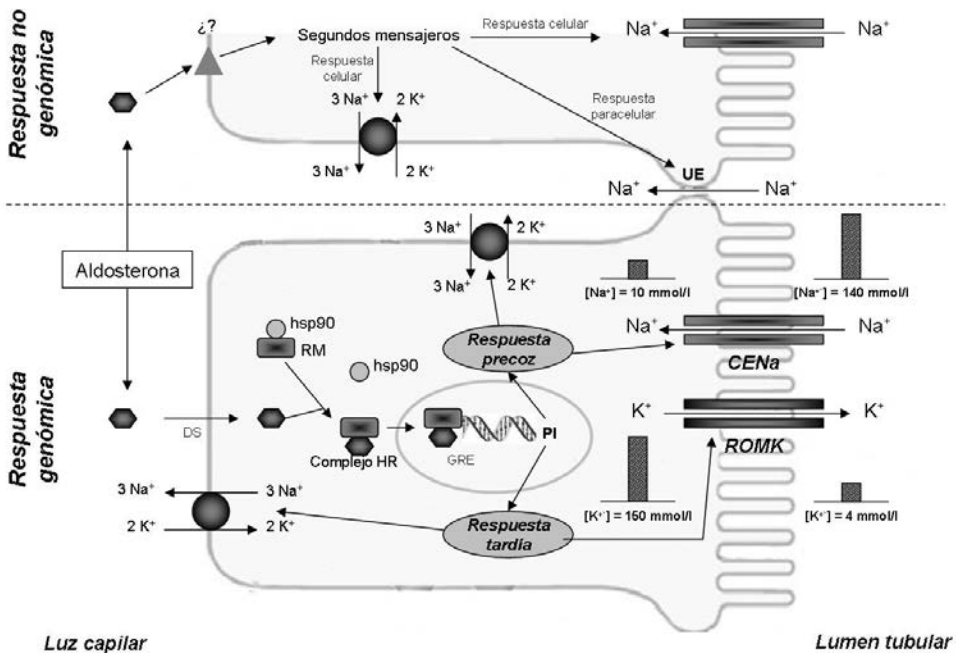


Figura 9.10: Esquematación de la acción de la aldosterona. Puede observarse un mecanismo dual: una acción genómica y otra acción no-genómica. La acción genómica implica el mecanismo conocido para toda hormona de naturaleza esteroidea, es decir, unión del ligando con su receptor citoplasmático, internalización nuclear del mismo, mecanismos de transcripción y respuesta, que en este caso en particular, puede observarse una respuesta temprana y otra tardía. La respuesta no-genómica implicaría la unión de la aldosterona con un receptor ubicado en la membrana de la célula tubular (a pesar de su naturaleza lipídica) y modulación consecutiva de segundos mensajeros; esto conduciría a una respuesta celular, estimulando la bomba Na^+/K^+ /ATPasa y translocando canales pre-existentes, y una respuesta paracelular incrementando la permeabilidad de las uniones estrechas. UE: uniones estrechas, CENa: canales epiteliales de sodio, ROMK: renal outer medullary K^+ channel, GRE: Glucocorticoid Response Element, hsp90: heat shock protein 90, RM: receptor de mineralocorticoide, DS: difusión simple. Para mayor detalle, véase el texto. *Gráfico original del autor.*

secreción renal de potasio. Los cambios en la concentración de potasio en el fluido tubular (menos de 1 meq/l) desempeñan un papel de importancia. Si bien los mecanismos mediante los cuales el incremento del flujo tubular distal incrementa la excreción de potasio no se encuentran totalmente aclarados, existirían dos mecanismos que en forma sinérgica, promoverían su secreción: la entrega de mayor volumen acuoso y la mayor entrega de sodio a los segmentos distales del nefrón.

- Entrega de mayor volumen acuoso: La secreción de potasio en simultaneidad con reabsorción de agua genera una alta concentración luminal de potasio. El incremento del flujo tubular entrega a las porciones distales del nefrón un fluido caracterizado por una baja concentración de potasio proveniente de segmentos proximales. Esto diluye el potasio intratubular favoreciendo un mayor gradiente químico y extrusión de potasio desde el LIC de la célula tubular al lumen. Contrariamente, la disminución del flujo tubular distal evita la dilución de potasio en el fluido tubular distal, disminuyendo el gradiente químico y la secreción de potasio. En condiciones más avanzadas, puede generarse una reabsorción del catión.
- Mayor entrega distal de sodio: El incremento de la concentración de sodio en el líquido tubular crea un gradiente químico y eléctrico que favorece el ingreso de sodio al LIC de la célula tubular vía los CENa presentes en la superficie luminal de la membrana plasmática. Este hecho conduce a dos mecanismos sinérgicos:
 - El ingreso de sodio hace al lumen tubular más negativo, lo cual favorece la extrusión de potasio por gradiente eléctrico.
 - El incremento de la concentración de sodio intracelular estimula la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, cuya actividad incrementada aumenta el potasio intracelular estimulando su extrusión por gradiente químico.

La excreción de potasio consecuencia del incremento del flujo tubular distal es K^+ -dependiente; dietas con alta ingesta de potasio

de potasio promueve mayor excreción urinaria de dicho ión, en tanto la depleción de potasio puede conducir a una reabsorción tubular neta en el nefrón distal.

La secreción de potasio estimulada por el flujo tubular distal permite que la aldosterona regule el balance de sodio y potasio de manera independiente. La expansión del LEC con solución fisiológica disminuye la liberación de aldosterona permitiendo que se excrete el sodio en exceso y se reabsorba potasio (ocasionando hiperkalemia), patrón compatible con hipoaldosteronismo. Pero en condiciones fisiológicas el potasio permanece dentro de rangos normales debido al efecto del flujo tubular distal. La expansión del LEC ocasiona, en efecto, una disminución de la liberación de aldosterona vía disminución de la liberación de renina por parte del aparato yuxtaglomerular. Esto conduce a una disminución de la reabsorción de sodio, evitando la sobrecarga volumétrica y una tendencia a la hiperpotasemia. Pero la misma expansión volumétrica del LEC ejerce otro mecanismo que contrarresta la tendencia a la hiperkalemia, vía aumento del filtrado glomerular. Este incremento, entrega más sodio a los segmentos proximales induciendo menor reabsorción del mismo y por ende una mayor entrega distal. Esta mayor entrega distal de sodio, como se mencionó anteriormente, negativiza el lumen y estimula la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$ de la célula tubular, factores que favorecen la secreción de potasio por gradiente eléctrico y químico respectivamente. Así, la tendencia a la hipopotasemia originada por incremento del flujo tubular distal es contrarrestada por la tendencia a la hiperpotasemia originada por una disminución de la secreción de aldosterona, manteniendo al potasio dentro de límites fisiológicos (Figura 9.11).

Estas observaciones explican el por qué pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis, ambos con disminución del volumen circulante efectivo, no tienen hipopotasemia a pesar del hiperaldosteronismo importante que presentan.

Evaluación de la excreción de potasio

Para la estimación clínica de la excreción de potasio existen varios métodos analíticos (Ta-

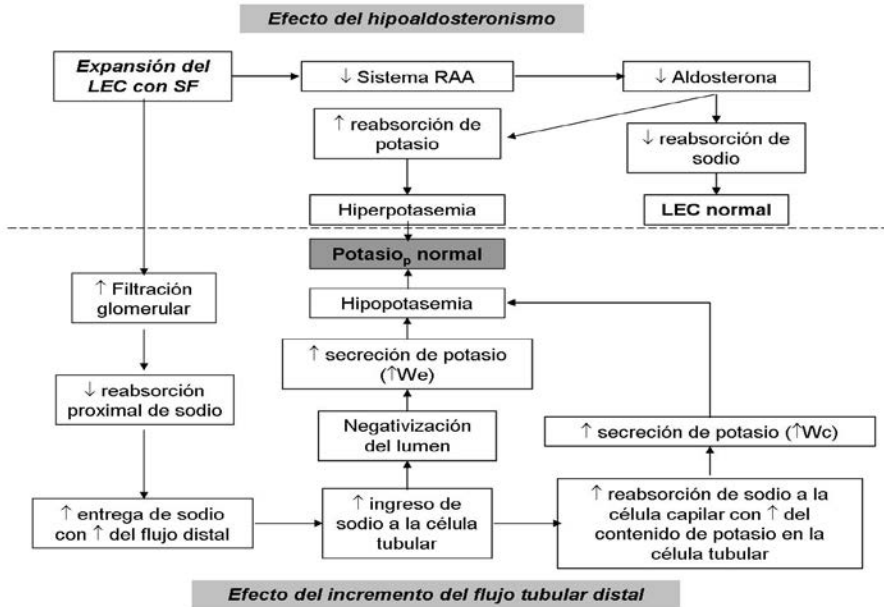


Figura 9.11: Representación de los mecanismos que acontecen ante una expansión del LEC respecto a la concentración plasmática de potasio. La interacción de estos procesos hace que el potasio no modifique su valor plasmático, si bien, por inhibición de la aldosterona, se esperaría una hiperpotasemia. La presencia simultánea de mayor filtrado glomerular contrabalancea dicha tendencia por propender a la hipopotasemia. La línea de puntos divide ambos procesos con efecto opuesto sobre la kalemia. LEC: líquido extracelular, SF: solución fisiológica, RAA: renina-angiotensina-aldosterona, We: trabajo eléctrico, Wc: trabajo de concentración. Para mayor detalle véase el texto. *Figura original del autor.*

bla 9.8) entre los cuales han sido descriptos la excreción de potasio urinaria en 24 horas, la concentración urinaria de potasio en muestra aislada, la relación urinaria potasio/sodio, la relación urinaria potasio/creatinina, la excreción fraccional de potasio y el gradiente transtubular de potasio (GTTK).

Como pudo comprobarse a lo largo de este capítulo, el potasio es sometido a múltiples procesos absortivos y secretorios, pero la mayor representatividad del manejo renal es llevado a cabo en la nefrona distal. Por este motivo, la excreción fraccional de potasio no constituye un buen marcador analítico ya que la creatinina refleja prácticamente el metabolismo renal en las porciones proximales del nefrón y no evalúa los mecanismos que toman lugar en el TCC. Sí puede ser útil la relación urinaria potasio/creatinina, debido a que la tasa de excreción de creatinina es relativamente constante a lo largo de todo el día (0.2 mmol/kg/día). La medición del potasio en muestra de orina aislada tampo-

co constituye un buen parámetro debido a que el potasio presenta un ritmo circadiano y la cinética renal de dicho ión depende de muchas variables (flujo tubular distal, ingesta, etc) que no pueden ser mensuradas con este parámetro analítico; consecuentemente por la misma razón, la excreción de potasio en orina de 24 horas es un buen dato analítico. La relación urinaria potasio/sodio fue sugerida por algunos autores para aportar un dato de la actividad de la aldosterona, sin embargo y como se analizó anteriormente, no siempre la acción aldosterónica posee proporcional impacto sobre estos dos iones, motivo por el cual no es aconsejable la utilización de este parámetro. Por último, GTTK es el mejor dato para evaluar la excreción de potasio ya que el mismo representa un índice semi-cuantitativo de la excreción de potasio a nivel del túbulo colector cortical de la neurona y mide la bioactividad de la aldosterona.

El GTTK se calcula utilizando la concentración de potasio sérico y urinario y la osmo-

laridad sérica y urinaria mediante la siguiente relación matemática:

$$GTTK = \left(\frac{K^+ u}{K^+ p} \right) \times \left(\frac{Osm_p}{Osm_u} \right)$$

Esta fórmula analiza la acción de la aldosterona a nivel del TCC (mediante la relación potasio urinario/plasmático) y la reabsorción de agua a nivel del TCM (mediante la relación osmolaridad plasmática/urinaria).

La concentración de potasio en el líquido tubular que ingresa al TCC es prácticamente la misma que la plasmática, como se señaló anteriormente; sabiendo entonces la concentración de potasio urinaria, puede estimarse fácilmente la cantidad de potasio secretado o reabsorbido por el TCC. Esto sería cierto si luego de la acción de la aldosterona, el fluido tubular se excretara directamente. Pero en realidad, dicho líquido tubular es sometido al proceso de reabsorción acuosa en el TCM lo que modifica sustancialmente su concentración.

Para “anular” tal efecto, se utiliza la relación entre las osmolaridades plasmática y

urinaria, esta relación *analiza la cantidad de agua reabsorbida en el TCM*. La osmolaridad del líquido tubular que ingresa al TCC es la misma que la plasmática, por lo cual es indistinto utilizar osmolaridad del líquido del TCC u osmolaridad plasmática. La diferencia entre la osmolaridad del líquido del TCC (equivalente a la osmolaridad plasmática) y la osmolaridad urinaria es función directa del agua reabsorbida. Como el potasio no es secretado ni reabsorbido en el TCM, puede deducirse que la concentración urinaria de potasio depende principalmente de los eventos que toman lugar en el TCM por acción de la ADH. Por lo expuesto puede deducirse que este índice analítico puede ser realizado sólo cuando la osmolaridad urinaria sea mayor a la osmolaridad plasmática. La relación entre las osmolaridades plasmática y urinaria independiza los efectos de la aldosterona en el TCC del manejo de agua en el TCM.

Consecuentemente, la utilidad de la determinación del GTTK radica en que estima el manejo del potasio por parte de la aldosterona en el túbulo distal y túbulo colector cortical independientemente de los eventos posteriores que toman lugar en el TCM.

Tabla 9.8: Determinaciones analíticas utilizadas para la valoración de la excreción de potasio. Se listan las ventajas y desventajas de cada test como así también los valores normales. Estas determinaciones cobran suma importancia en casos de disbalances.

Test	Ventajas	Desventajas	Valor normal
Excreción de potasio en 24 horas (mmol/día)	Informa la cantidad de soluto independientemente del volumen de agua	No informa acerca de la fisiopatología	15-200
Relación K⁺/creatinina (mmol/mmol)	Puede ser realizado en una muestra de orina aislada	Debe conocerse la tasa de excreción esperada de creatinina	1-20
Gradiente transtubular de potasio (GTTK)	Independiza la [K ⁺] de la tasa del flujo urinario Traduce los eventos ocurridos entre el túbulo colector cortical y la orina	Se basa en premisas fisiológicas	4-7
[K⁺] urinaria en muestra aislada	Sencilla determinación	No considera la reabsorción de agua en el túbulo colector medular	-
Relación K⁺/Na⁺	Ninguna	Depende del sodio dietario	-
Excreción fraccional de K⁺	Ninguna	No está basado en la fisiología del K ⁺	-

Efectos fisiológicos del potasio

El potasio posee numerosas funciones más allá de su papel desempeñado en el potencial transmembrana de reposo. Se detallan a continuación los sistemas en los cuales el potasio posee un papel fisiológico.

- Determinante principal del potencial de membrana en reposo:
 - El potasio es el principal determinante del potencial transmembrana de reposo. Cambios en la permeabilidad o en las concentraciones intra y extracelulares de potasio influyen directamente sobre el valor del potencial de reposo (Figura 9.12). El incremento de la permeabilidad y de la concentración extracelular de potasio ocasiona un incremento del potencial de reposo (equivalente a hacerlo menos negativo o despolarizar la célula). Esto ocasiona que el potencial de reposo se acerque al nivel umbral y, por ende, la intensidad del estímulo necesario para generar un potencial de acción sea menor. Así la célula, al estar parcialmente despolarizada, se encuentra en estado de pre-excitación. Contrariamente, la disminución de la concentración de potasio del LEC o la disminución de su permeabilidad genera una hiperpolarización y torna a la

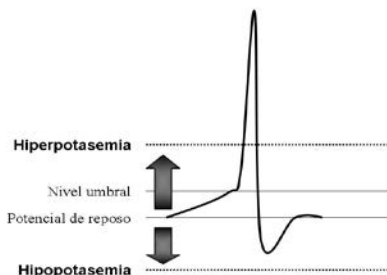


Figura 9.12: Representación esquemática de los cambios en la concentración de potasio plasmático sobre el potencial de reposo de membrana. Se muestra la relación con el potencial umbral. La hiperpotasemia hace a la célula más excitable y la predispone a generar un potencial de acción con un estímulo de menor intensidad. La hipopotasemia torna a la célula menos excitable y para generar un potencial de acción el estímulo debe ser de mayor intensidad.

célula más refractaria frente a un estímulo despolarizante; la intensidad del mismo deberá ser necesariamente mayor para generar un potencial de acción. La hiper y la hipopotasemia pueden ocasionar parálisis muscular potencialmente fatal y arritmias cardíacas por alteración de la conducción cardíaca y esquelética

- Regulación de procesos celulares tales como síntesis de glucógeno y proteínas:
 - El potasio es un importante regulador de procesos celulares. Es necesario para la síntesis y correcto funcionamiento de segundos mensajeros como el AMPc; también tiene un importante papel en el mantenimiento del mecanismo de contracorriente. Así, la hipopotasemia, interfiere con la síntesis y acción del AMPc y con el mecanismo de contracorriente conduciendo a una disminución de la capacidad de concentración urinaria y consecuente poliuria. Este hecho fue demostrado en 1961 por Rubini MJ quien constató (Figura 9.13) que la depleción de potasio disminuía sustancialmente la osmolaridad urinaria máxima, cambio que era revertido por la administración de potasio y restitución de su concentración sérica.
- Disminución de la presión sanguínea tanto en el paciente hipertenso como en el paciente normotenso:
 - La asociación del incremento en la ingesta de potasio y su efecto sobre la disminución de la presión arterial se encuentra ampliamente demostrada, fundamentalmente mediante la dieta DASH (diet approach to stop hypertension). Los mecanismos mediante los cuales el potasio ocasiona tal efecto son muchos, entre los que se encuentran un efecto natriurético directo, aumento de la producción renal de caliceína y eicosanoides, aumento de la síntesis de óxido nítrico (aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina), atenuación de la actividad simpática, disminución del efecto de la actividad de renina plasmática, efectos arteriales

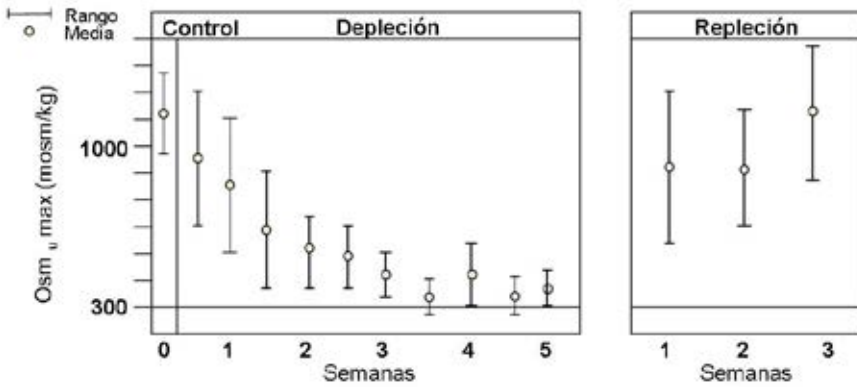


Figura 9.13: Capacidad de concentración urinaria máxima en pacientes con depleción de potasio. Obsérvese la progresiva disminución durante el período de depleción de potasio y la restitución en el período de repleción.

directos e incremento de la compliance vascular.

- Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV):
 - En un estudio prospectivo poblacional de 12 años de seguimiento que incluyó más de 850 pacientes mostró que el riesgo relativo de la mortalidad asociada al ACV fue significativamente menor con la alta ingesta de potasio. Un incremento en la ingesta de potasio diaria de 10 mmol, se asoció a una reducción del riesgo relativo del 40% en la mortalidad por ACV. Si bien un mecanismo que puede explicar dicha asociación es la reducción de la presión arterial, existen otros mecanismos mediante los cuales disminuiría la incidencia de ACV; entre ellos figuran efecto inhibitorio sobre la formación de radicales libres, proliferación del músculo liso vascular, trombosis arterial y reducción de la adherencia macrófaga a la pared vascular (factor decisivo en el desarrollo de lesiones arteriales, estrés oxidativo del endotelio y producción vascular de eicosanoides).
 - Prevención del desarrollo de daño tubular, glomerular y vascular renal.
 - Disminución de la excreción urinaria de calcio y litogénesis urinaria:
 - La reabsorción de potasio en el TCC y TCM mediante el mecanismo de con-

tratransporte $H^+/K^+/ATPasa$ conlleva la posibilidad de alcalinizar la médula renal. Este mecanismo de transporte se realiza mediante reabsorción de K^+ y secreción de H^+ acidificando así la orina. La fuente de H^+ proviene del CO_3H_2 presente en la célula β -intercalar del túbulo colector. Este se disocia en H^+ y CO_3H^- , éste último es reabsorbido hacia el intersticio y el H^+ secretado en intercambio por K^+ . El CO_3H^- reabsorbido conduce a un aumento en la concentración de carbonato (CO_3^{2-}) y consecuentemente el depósito de carbonato de calcio, lo cual puede originar un alto pH local y una alta concentración de calcio. Así se produce la precipitación de fosfato de calcio [$Ca_3(PO_4)_2$] en la cercanía de la rama ascendente fina del asa de Henle. Este precipitado erosiona dentro del túbulo colector y proporciona un núcleo para el depósito ulterior de oxalato de calcio dando lugar al inicio de la fase sólida y litiasis. Para evitar o prevenir la alcalinización medular y la subsecuente litogénesis, se postula la presencia de otros mecanismos de transporte que acidifiquen el intersticio medular. Un mecanismo propuesto podría ser el intercambiador aniónico Cl^-/CO_3H^- localizado en la membrana basolateral de las células in-

- tercalares del túbulo colector medular. Dicho mecanismo, al translocar Cl^- del LIC al intersticio y CO_3H^- en sentido opuesto, acidifica el intersticio por disminución de la carga básica (Figura 9.14). La afectación de este transportador o bien el incremento de la actividad del mecanismo de contratransporte $\text{H}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ (como en el caso de la hipopotasemia) predisponen a la formación de cálculos de oxalato de calcio.
- Reducción de la desmineralización ósea (disminución de incidencia de osteoporosis):

- La ingesta de potasio se halla íntimamente asociada con el incremento de la densidad mineral ósea en ambos sexos, constituyendo de esta forma un factor protector para el desarrollo de osteoporosis. La dieta normal occidental es deficiente en potasio y precursores de bicarbonato y aporta una importante carga ácida. La administración de bicarbonato potásico en cantidad suficiente para neutralizar dicha carga mejora el balance de calcio y los niveles séricos de osteocalcina.

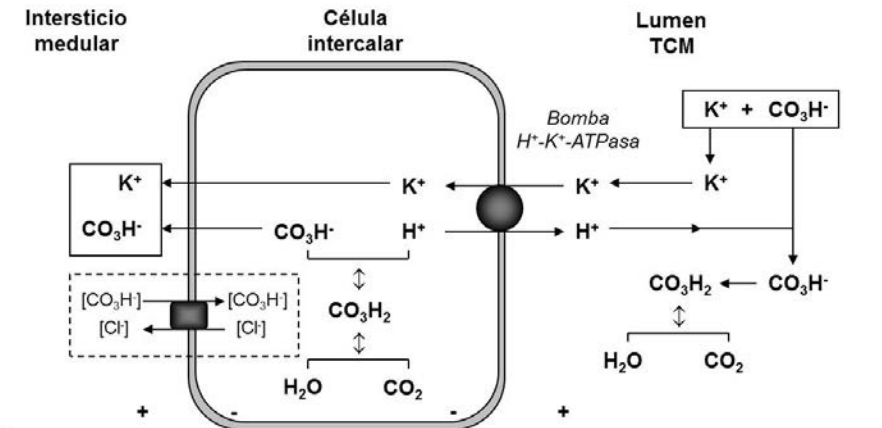


Figura 9.14: Mecanismos involucrados en la alcalinización medular renal. Dicha alcalinización se encuentra íntimamente ligada a la carga de potasio que ingresa al lumen del túbulo contorneado medular. La bomba $\text{H}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ reabsorbe potasio en intercambio con H^+ . Este último catión proviene de la disociación citoplasmática del CO_3H_2 de la célula intercaladora que genera en forma equimolar CO_3H^- , el cual se transloca al intersticio incrementando así su pH. El recuadro en líneas de puntos muestra un posible intercambiador aniónico que mitigaría la alcalinización medular. Para mayor detalle refiérase al texto. *Figura original del autor.*

Bibliografía

1. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. *Circulation* 2005;112:IV-121-IV-125.
2. Ares GR, Haque MZ, Delpire E, Ortiz PA. Hyperphosphorylation of Na-K-2Cl cotransporter in thick ascending limbs of Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension*. 2012;60:1464-1470.
3. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, et al. Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis: Bartter and Gitelman syndromes. *J Pediatr* 1992;120:38-43.
4. Brown RS. Potassium homeostasis and clinical implications. *Am J Med*. 1984 Nov 5;77(5A):3-10.
5. Buckalew VM Jr. Nephrolithiasis in renal tubular acidosis. *J Urol* 1989;141(3 Pt 2):731-37.
6. Cabral PD, Garvin JL. Less Potassium Coming Out, Less Sodium Going In: Phenotyping ROMK Knockout Rats. *Hypertension*. Published online June 10, 2013.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atypical reactions associated with heroin use—five states, January–April 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:793-96.
8. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A, Rösler A, Mathew PM, Hanukoglu I, et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 1996;12:248-53.
9. Dilly S, Poncin S, Lamy C, Liégeois JF, Seutin V. Physiology, pharmacology and modelling of potassium channels: focus on SK channels. *Med Sci*. 2012;28:395-402.
10. Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, Lemann J Jr, Halperin ML. The transtubular potassium concentration in patients with hypokalemia and hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 1990;15:309-15.
11. Fukuyama S, Hiramatsu M, Akagi M, Higa M, Ohta T. Novel mutations of the chloride channel Kb gene in two Japanese patients clinically diagnosed as Bartter syndrome with hypocalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5847-50.
12. function of chemoreceptor cells of the rat carotid body. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2009; 297: C715–C722.
13. Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med* 1998;339:451-58.
14. Giebisch G. Renal potassium channels: Function, regulation, and structure. *Kidney International*. 2001;60:436-445.
15. Giebisch G. Renal potassium transport: Mechanisms and regulation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1998;274:F817-F833.
16. Gitelman HI, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966;79:221-23.
17. Glover P. Hypokalaemia. *Crit Care Resusc* 1999;1:239-51.
18. Gomez-Nin'o A, Obeso A, Baranda JA, Santo-Domingo J, Lopez-Lopez JR, Gonzalez C. MaxiK potassium channels in the
19. González-Núñez D, y Poch E. Aldosterona: aspectos fisiopatológicos fundamentales y nuevos mecanismos de acción en la nefrona distal. *Nefrología*. 2006;26:291-303.
20. Halperin ML, Richardson RMA, Bear RA, Magner PO, Kamel K, Ethier J. Urine ammonium: the key to the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *Nephron* 1988;50:1-4.
21. Hammer F, Stewart PM. Cortisol metabolism in hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006;20:337-53.
22. Hantooshzadeh S, Rezaeizadeh G, Nikfar S, Ghiasi S, Abdollahi M. A Systematic Review of the Uterine Relaxant Effect of Potassium Channel Openers. *Curr Drug Discov Technol*. 2013 May 27. [Epub ahead of print].
23. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly Rectifying Potassium Channels: Their Structure, Function, and Physiological Roles. *Physiol Rev*. 2010;90: 291–366.
24. *Hypertension*. 2013;62:XXX-XXX.
25. International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes. Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, romk, cause the antenatal variant of bartter syndrome: Evidence for genetic heterogeneity. International collaborative study group for bartter-like syndromes. *Hum Mol Genet*. 1997;6:17–26.
26. Jamison RL, Lacy FB, Pennell JP, Sanjana VM. Potassium secretion by the descending limb or pars recta of the juxtamedullary nephron in vivo. *Kidney Int* 1976;9:323-32.
27. Jeffrey A, Kraut, Kerstin G. Helander, Herbert F. Helander, Ngozi D. Iroezi, Elizabeth A. Marcus and George Sachs. Detection and localization of H⁺-K⁺-ATPase isoforms in human kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;281:F763-F768
28. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB, Newton-Cheh C, State MW, Levy D, Lifton RP. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008;40:592–599.

29. Khaw K-T, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality: a 12-year prospective population study. *N Engl J Med.* 1987;316:235-240.
30. Kim HJ, Han SW. Therapeutic approach to hyperkalemia. *Nephron* 2002;92(suppl 1):33-40.
31. Knochel JP. Diuretic-induced hypokalemia. *Am J Med* 1984;77:18-27.
32. Levitt JO. Practical aspects in the management of hypokalemic periodic paralysis. *J Transl Med* 2008;6:18.
33. Lu M, Wang T, Yan Q, Yang X, Dong K, Knepper MA, Wang W, Giebisch G, Shull GE, Hebert SC. Absence of small conductance K⁺ channel (SK) activity in apical membranes of thick ascending limb and cortical collecting duct in ROMK (Bartter's) knockout mice. *J Biol Chem.* 2002;277:37881-37887.
34. MacKinnon R. Potassium channels. Federation of European Biochemical Societies. 2003;555:62-65.
35. Manoukian MA, Foote JA, Crapo LM. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 1999;159:601-06.
36. Masters PW, Lawson N, Marenah CB, Maile LJ. High ambient temperature: a spurious cause of hypokalemia. *BMJ* 1996;312:1652- 53.
37. Mattu A , Brady WJ, Perron A D. Electrocardiographic manifestations of hypothermia. *Am J Emerg Med* 2000;18: 721-29.
38. MacKinnon GT, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:682-86.
39. Middleton DA, Rankin S, Esmann M, Watts A. Structural insights into the binding of cardiac glycosides to the digitalis receptor revealed by solid-state NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:13602-07.
40. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
41. Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of Potassium Balance. In: Brenner BM, Rector FC, Livine SA, editors: *The Kidney.* 7th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2002. p. 1015.
42. Naparstek Y, Gutman A. Case report: spurious hypokalemia in myeloproliferative disorders. *Am J Med Sci* 1984;288: 175-7.
43. Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AW, Loffing J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Enhanced passive Ca²⁺ reabsorption and reduced Mg²⁺ channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2005;115:1651-58.
44. Oh MS, Carroll HJ, Clemmons JE, Vagnucci AH, Levison SP, Whang ES. A mechanism for hyporeninemic hypoaldosteronism in chronic renal disease. *Metabolism* 1974;23:1157-66.
45. Ohmae M, Rabkin SW. Hyperkalemia-induced bundle branch block and complete heart block. *Clin Cardiol* 1981;4:43-6.
46. Paice BJ, Paterson KR, Onyanga-Omara F, Donnelly T, Gray JM, Lawson DH. Record linkage study of hypokalaemia in hospitalized patients. *Postgrad Med J* 1986;62:187-91.
47. Paltiel O, Salakhov E, Ronen I, Berg D, Israeli A. Management of severe hypokalemia in hospitalized patients: a study of quality of care based on computerized databases. *Arch Intern Med* 2001;161:1089-95.
48. Popescu A, Urban-Schiopu AM, Bechescu G, Diculescu M. McKittrick- Wheelock syndrome - a rare cause of acute renal failure. *Rom J Gastroenterol* 2005;14:63-66.
49. Ring T, Frische S, Nielsen S. Clinical review: Renal tubular acidosis—a physicochemical approach. *Crit Care* 2005;9: 573-80.
50. Roman RJ, Kaldunski ML. Enhanced chloride reabsorption in the loop of Henle in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension.* 1991;17(6 pt 2):1018-1024.
51. Sakmann B, Trube G. Conductance properties of single inwardly rectifying potassium channels in ventricular cells from guinea-pig heart. *J Physiol* 1984;347:641-57.
52. Shah GN, Bonapace G, Hu PY, Strisciuglio P, Sly WS. Carbonic anhydrase II deficiency syndrome (osteopetrosis with renal tubular acidosis and brain calcification): novel mutations in CA2 identified by direct sequencing expand the opportunity for genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 2004;24:272.
53. Shankar SS, Brater DC. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;284:F11-F21.
54. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA, Nelson-Williams C, Mendonca E, Stone R, et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997;17:171-78.
55. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 1996;13:183-88.
56. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, DiPietro A, Sanjad SA, Lifton RP. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet.* 1996;13:183-188.
57. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, et al. Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nat Genet* 1996;14:152-56.
58. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, et al. Gitelman's variant of

- Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996;12:24-30.
59. Spodick DH. Effects of severe hyperkalemia. *Am Heart Hosp* 2008;6:68.
 60. Stevens MS, Dunlay RW. Hyperkalemia in hospitalized patients. *Int Urol Nephrol* 2000;32:177-80.
 61. Tao R, Lau CP, Tse HF, Li GR. Regulation of cell proliferation by intermediate-conductance Ca²⁺-activated potassium and volume-sensitive chloride channels in mouse mesenchymal stem cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:C1409–C1416
 62. Thier SO. Potassium physiology. *Am J Med*. 1986 Apr 25;80(4A):3-7.
 63. Tobian L. Salt and hypertension. Lessons from animal models that relate to human hypertension. *Hypertension*. 1991;17(1 suppl):I52–I58.
 64. Tomita K, Pisano JJ, Knepper MA. Control of sodium and potassium transport in the cortical collecting duct of the rat. Effects of bradykinin, vasopressin, and deoxycorticosterone. *J Clin Invest*. 1985;76:132–136.
 65. van Uum SH, Lenders JW, Hermus AR. Cortisol, 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases, and hypertension. *Semin Vasc Med* 2004;4:121-28.
 66. Velázquez H, Ellison DH, Wright FS. Chloride-dependent potassium secretion in early and late renal distal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 1987;253:F555-62 DuBose TD Jr, Good DW. Chronic hyperkalemia impairs ammonium transport and accumulation in the inner medulla of the rat. *J Clin Invest* 1992;90:1443-49.
 67. Vezzoli G, Arcidiacono T, Paloschi V, Terranegra A, Biasion R, Weber G, et al. Autosomal dominant hypocalcemia with mild type 5 Bartter syndrome. *J Nephrol* 2006;19:525-28.
 68. Warnock DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na⁺ channel defects. *Am J Med Sci* 2001;322:302-07.
 69. Welling PA, Ho K. A comprehensive guide to the ROMK potassium channel: form and function in health and disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F849–F863.
 70. West ML, Marsden PA, Richardson RM, Zettle RM, Halperin ML. New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Miner Electrolyte Metab* 1986;12:234-8.
 71. Yang K, Julan L, Rubio F, Sharma A, Guan H. Cadmium reduces 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity and expression in human placental trophoblast cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E135-42.
 72. Zhou X, Zhang Z, Shin MK, et al. Heterozygous disruption of romk in rats is associated with reduced blood pressure

Metabolismo del calcio y su regulación

10

Sanchez A.

Metabolismo general del calcio

El calcio es un catión que desempeña numerosos procesos celulares de trascendencia y se encuentra principalmente incorporado dentro del hueso. El contenido total de calcio se estima alrededor de 1.250 gramos en una persona de 70 kilos de peso. El calcio óseo es incorporado dentro de los cristales de hidroxapatita y cerca del 1% del calcio óseo está disponible como pool intercambiable. Sólo 1% del calcio total se localiza fuera del esqueleto. El calcio plasmático total se encuentra en tres estados: ionizado (48%), unido a proteínas, principalmente a albúmina y globulinas (46%) y formando parte de complejos con fosfatos y citratos (6%). La concentración plasmática total normal de calcio oscila entre 8,5 a 10,5 mg/dl (2,2 a 2,6 mmol/l). El valor del calcio iónico es de 4.4 a 5.3 mg/dl (1.12 a 1.23 mmol/l).

El calcio sérico se encuentra unido a proteínas (45%); la mayor parte del calcio proteico está ligado a la albúmina (80%) y el resto a globulinas. Un 10% forma complejos con citrato, lactato, fosfatos, carbonatos, y 45% es la fracción ionizada o libre, que es la única forma metabólicamente activa. El equilibrio de la unión del calcio a sus complejantes depende del pH (la acidosis disminuye la unión y la alcalosis aumenta la fracción fijada), la temperatura, la concentración de proteínas en el líquido extracelular, etc. Cada gramo de albúmina por litro fija aproximadamente 0,08 mg/l de Ca^{2+} .

El esquema del metabolismo cálcico (Figura 10.1) contiene cifras estimadas para un sujeto normal de 70 kg de peso al término de su desarrollo esquelético, en balance cálcico (el calcio ingerido es igual a lo excretado por heces y orina). El esquema involucra tres órganos (riñón, huesos e intestino) conectados por la masa (*pool*) de calcio intercambiable.

El riñón efectúa el ajuste fino de la calcemia que es una parte del *pool* de calcio intercambiable. La excreción urinaria de calcio implica la ultrafiltración de 100 ml de plasma por minuto. La concentración de calcio en el ultrafiltrado es aproximadamente 5 mg/dl. Diariamente se ultrafiltran 7.200 mg de los cuales se reabsorben 7.050 mg (98% de lo ultrafiltrado) produciendo una calciuria de 150 mg/d.

El esqueleto es el depósito del ión ya que acumula el 99% del calcio corporal. Dos flujos de calcio involucrados en la formación y en la resorción del tejido son muy importantes para la homeostasis. En ausencia de enfermedades del metabolismo óseo estos procesos están acoplados en relación 1:1.

El intestino es un gran regulador del sistema (su contenido en calcio oscila entre 150 mg en sujetos en ayunas a 1.200 mg después de una ingesta rica en calcio) con solo ligeras modificaciones de la calciuria. También permite excretar el excedente sin utilizar el riñón.

La ubicación física del compartimiento de calcio intercambiable es el espacio extracelular, el recientemente depositado sobre los cristales de apatita ósea más el depósito intracelular de calcio (Figura 10.1).

La *absorción neta* de calcio se define como la diferencia entre el calcio ingerido y el excretado por vía fecal. La absorción neta de calcio está relacionada con la ingesta. En sujetos nor-

males, la absorción neta es de 20 a 25% de la ingesta cuando ésta se encuentra en el rango de 300 a 2.000 mg por día. Con ingestas de calcio inferiores a 300 mg/d la absorción neta suele ser negativa en razón del flujo de calcio al interior del intestino llamado *calcio fecal endógeno*.

El calcio fecal endógeno es el calcio de los jugos digestivos (*succus entericus*). Estos jugos son el resultado del equilibrio de la secreción y reabsorción de fluidos. Mediante la perfusión de segmentos de intestino delgado se ha comprobado que las concentraciones de Na^+ y K^+ no discrepan de las del suero; la concentración de bicarbonato es baja en el yeyuno y alta en el íleon, y lo contrario ocurre con la de cloruro. Aunque no ha sido comprobado con certeza para el hombre, en algunas especies se ha establecido que el calcio es secretado también por el colon.

La masa de calcio que puede excretarse como calcio fecal endógeno puede ser muy importante. En celíacos adultos, en los que su malabsorción restringiría la reabsorción, se ha estimado en 324 mg/d, más del doble que en sujetos normales (136 mg/d, en promedio).

La diferencia entre la *absorción neta* de calcio y el *calcio fecal endógeno* se llama *absorción verdadera*. Esta fracción depende del estatus de las células del intestino y de los niveles de vitamina D. Con una dieta pobre en calcio (<350 mg/d) su valor es superado por el de calcio fecal endó-

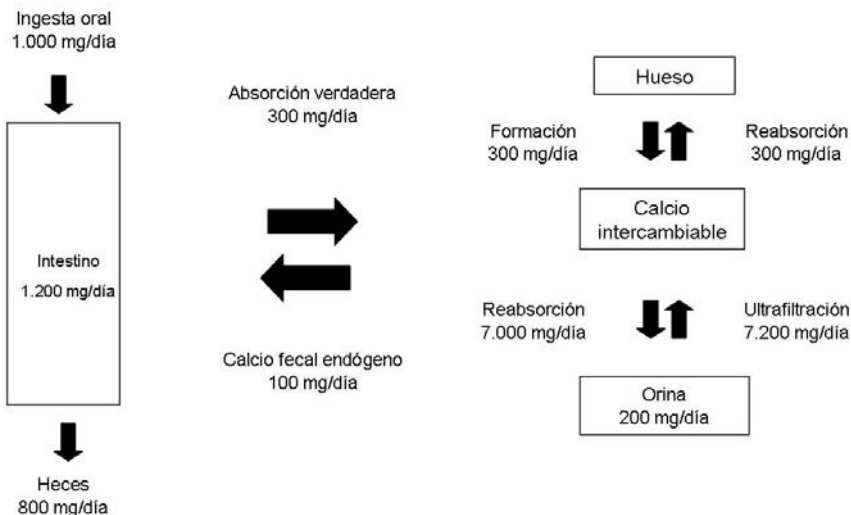


Figura 10.1: Metabolismo del calcio. Flujo entre los distintos compartimentos.

geno, lo que conduce a balances cálcicos negativos. Con una dieta pobre en calcio la absorción verdadera será pequeña o muy pequeña, si se la expresa en mg/d. La adaptación del intestino a tales dietas se manifiesta con un aumento de la eficiencia absorbente, que puede llegar a 60% del calcio ingerido.

Efectos de la vitamina D sobre el intestino

El sistema endocrino del calciferol tiene como actor principal a la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D, una hormona esteroide que actúa sobre el intestino por vía genómica y no genómica.

La vía genómica sigue un mecanismo muy bien caracterizado, semejante al de otros esteroides. La hormona se liga a un receptor: una proteína intracelular de alta afinidad presente en el núcleo, que se activa por este fenómeno. El complejo hormona-receptor se liga a secuencias reguladoras del ADN nuclear y controla la transcripción de ARN mensajeros específicos que a su vez controlan la síntesis de proteínas específicas (osteocalcina, fosfatasa alcalina, colágeno, calbindina-D, etc.). La calbindina-D promueve la absorción de calcio por difusión facilitada: ligamiento del calcio en el borde en cepillo o superficie luminal (que se incorpora por canales de calcio o por transportadores) y traslado del complejo calbindina- Ca^{2+} a la membrana basal donde transfiere el ión a una bomba Ca^{2+} -ATPasa que lo vuelca a la circulación.

Mediante la modulación de la concentración citosólica de calcio y la síntesis de protooncogenes regula, además, la proliferación y diferenciación celular. Los efectos sobre la proliferación y diferenciación celular son evidentes 1-2 horas después del ligamiento de la hormona al receptor. El proceso de proliferación y diferenciación celular se manifiesta en el aumento del número y en el perfeccionamiento de las funciones de las células de las microvellosidades.

La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado "transcaltaquia" que involucra la apertura de canales de calcio operados por el voltaje a través de la membrana, transporte vesicular de calcio asociado a la polimerización de microtúbulos que marcan el

camino tráfico entre membranas. El receptor de membrana de la vía no genómica es peculiar porque es afín con el del citosol (ligan el mismo esteroide: $1,25$ -dihidroxitamina D), pero con diferente dominio proteico para el ligamiento.

Los procesos que participan en la absorción intestinal de calcio representan el primer paso para el ingreso del calcio de la dieta en los procesos fisiológicos que contribuyen tanto al crecimiento del esqueleto como a la homeostasis cálcica (intra y extracelular).

Existe una gran variación en la ingesta cálcica del hombre (300-1.500 mg/d) y en las necesidades fisiológicas a través de la vida (crecimiento, pubertad, gestación, lactancia y menopausia). Para asegurar la recuperación del calcio de la dieta diaria, es necesario que el intestino se adapte simultáneamente a las modificaciones fisiológicas y a la dieta. Estos procesos son perfeccionados por el sistema endocrino del colecalciferol.

Digestión y disponibilidad de calcio

La disolución y disociación in vitro de la mayoría de los complejos de calcio dependen del pH. Parece lógico, entonces, suponer que el proceso digestivo es muy importante para asegurar la absorción de calcio. Sin embargo, "aún no se ha acumulado suficiente evidencia convincente al respecto". Esta expresión fue publicada en 1970. Evidencias experimentales han aparecido recientemente e insisten en lo complejo del proceso digestivo y lo (aún) incompleto de nuestro conocimiento sobre el mismo.

Los aniones que acompañan al calcio (o las moléculas que lo acomplejan) se absorben independientemente del catión. Cuando el alimento (con su calcio disociado por la digestión gástrica) recibe la secreción pancreática, la mayor parte del calcio (no importa qué anión lo acompañaba inicialmente) se transforma en carbonato (por el bicarbonato y alto pH de la secreción pancreática o en jabones de calcio (los ácidos grasos son aportados por las grasas hidrolizadas por la lipasa pancreática).

El equilibrio de la reacción indicada más abajo, a pH alcalino, se desplaza incompletamente hacia la derecha. Al pH de los jugos intestinales, solo una fracción del calcio y del

anión acompañante (ambos ionizados) están disponibles para su absorción.



A medida que el Ca^{2+} y el anión acompañante son absorbidos (de modo independiente uno del otro), el complejo se disocia renovando la disponibilidad del anión y el Ca^{2+} para su absorción. La eficiencia del intestino se completa por el peristaltismo y los movimientos de masa de su contenido, que exponen una porción de contenido intestinal, permanentemente renovado, a las células del epitelio.

El duodeno es la porción de intestino más altamente desarrollada y frecuentemente se supone el lugar más importante de absorción. Sin embargo, la absorción no depende solo de la eficiencia del sector considerado sino de la longitud del segmento, del tiempo de permanencia del alimento en ese segmento y la concentración de los nutrientes expuestos a las membranas de las células epiteliales.

Se conocen una serie de aniones (fitato, oxalato, fosfato, ácidos grasos) que afectan adversamente la disponibilidad de calcio en el intestino. Ingestas importantes de estos aniones disminuyen la absorción de calcio. Estos factores tienen efectos sensibles solo en dietas no balanceadas. Un ejemplo habitual en nuestra sociedad es la dieta rica en carnes rojas que impone una sobrecarga de fosfato. Aparte de estos casos, es muy probable que los defectos graves en la absorción de calcio ocurran solo en casos de desórdenes digestivos primarios o después de cirugía del tracto gastrointestinal superior. En estos casos será difícil estimar las contribuciones del efecto de la mala absorción de grasa y la concurrente deficiencia en vitamina D.

Desde que se advirtieron los beneficios de

la suplementación cálcica, numerosas investigaciones han intentado identificar las sales más eficaces como suplemento dietario.

En ayunas o con una colación ligera, la comparación entre carbonato y citrato favoreció al citrato. En un experimento realizado con el objeto de demostrar la eficacia en aumentar la concentración de calcio ionizado en plasma, los suplementos se ordenaron en el siguiente orden decreciente: leche en polvo enriquecida con citrato de calcio > yogurt > carbonato de calcio > leche > leche de soja.

En personas de edad con gastritis atrófica, los suplementos que se toman en ayunas, como el citrato de calcio o la leche, son absorbidos normalmente. El carbonato de calcio se absorbe normalmente cuando se suministra con una comida.

La comparación entre citrato y carbonato ha sido objeto de un metaanálisis realizado sobre 15 estudios publicados y cuyos resultados se resumen en la Tabla 10.1. La categoría A fue segregada por tratarse de trabajos “con problemas”. La B incluyó cinco trabajos en los que la comparación se efectuó en sujetos en ayunas. La C, seis trabajos en los que la comparación se efectuó agregando los suplementos a las comidas. La absorción del calcio a partir del citrato cálcico resultó ser significativamente mayor (25%, en el conjunto de trabajos).

Investigaciones relativamente recientes han demostrado que las proteínas de la dieta no tienen un efecto notorio sobre la absorción de calcio. Algunos aminoácidos como la L-arginina o la L-lisina, en cambio, la aumentan. Lo mismo ocurre con la lactosa (y varios otros azúcares y polialcoholes). Aún no ha sido explicado el mecanismo, pero debe destacarse que los aminoácidos y la lactosa actúan de manera instantánea incluso en animales raquíticos.

Tabla 10.1: Estimaciones mediante meta-análisis de la absorción relativa de calcio (según Sakhaee *et al.*, 1999).

	Número de estudios	Número de sujetos	Citrato vs. carbonato. Diferencia en absorción de calcio (Intervalo de confianza 95%)
Conjunto	15	184	20,0% (15,0 a 25,1)
Categoría A	11	136	24,0% (18,1 a 29,9)
Categoría B	5	71	27,2% (18,2 a 36,1)
Categoría C	6	65	21,6 % (13,7 a 29,5)

Metabolismo intracelular del calcio

Por su afinidad por el fosfato y la estabilidad del producto (fosfato de calcio) este ión es responsable de la rigidez de los huesos. Sus funciones en el mantenimiento de la homeostasis que hace posible la vida superan largamente en importancia a dicho rol.

En las células en reposo la concentración del calcio en el citoplasma es muy baja: 0,1 $\mu\text{mol/L}$. Es 15.000 veces más baja que en el exterior (1,5 mmol/L). Como la membrana plasmática es algo permeable al calcio, el intenso gradiente entre el interior y el exterior provoca una entrada evaluada en 4 nmol/minuto , que es compensada por completo por la bomba calcio-magnesio-ATPasa independiente.

El calcio en las células está almacenado en la membrana celular, el retículo endoplásmico liso y las mitocondrias. Sale de sus lugares de reserva por influencia de ciertos estímulos y su concentración en el citoplasma puede aumentar bruscamente hasta 100 veces por encima de los niveles basales. En estas circunstancias ejerce las funciones de segundo mensajero que se describirán más abajo.

Algunas zonas de la membrana plasmática están directamente expuestas al aporte de calcio extracelular y a los estímulos exteriores. En particular a las modificaciones de polarización de la membrana mediante las cuales el efecto de movilización de calcio podría ser directo. El calcio parece fijado en la zona rica del glucoproteínas (glicocáliz) situadas en el exterior celular. La naturaleza de las moléculas del glicocáliz que fijan calcio es aún desconocida. Existen canales específicos que permiten el pasaje del calcio de estas reservas hasta el citoplasma cuando se activan las células.

Otro lugar de reserva es el retículo endoplásmico liso. Estas vesículas están situadas a distancia del exterior celular: es necesario un medio de transmisión entre los estímulos extracelulares y las vesículas. En algunos casos es el inositol-trifosfato (IP3) que se fija sobre los receptores específicos de estas membranas y permite la salida de calcio. La concentración en el líquido de las vesículas es 25 mM (250.000 veces más alta que la del citosol). La función de estas reservas de calcio en las células musculares es bien conocida.

El tercer lugar de reserva de calcio está constituido por las mitocondrias. Su función como reserva que sirva de segundo mensajero es más controvertida. Una función que tiene consenso es la de participar en la regulación de la concentración de calcio en el citosol.

El mantenimiento de la homeostasis celular del calcio es un fenómeno notable porque la concentración en el citosol es de 100 a 200 nM mientras que en el fluido extracelular es de 1.000.000 nM . La diferencia de concentración a través de la membrana tiene una relación de 5.000 a 10.000. Este gradiente se mantiene por la naturalmente baja permeabilidad de la membrana plasmática al calcio y por dos mecanismos ATP-dependientes que bombean el calcio en contra de este gradiente. La primera bomba es la de $\text{Ca}^{++}/\text{H}^{+}$ -ATPasa, o bomba de calcio. La segunda es el intercambiador $3\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ operado por el gradiente de sodio, que a su vez es mantenido por la bomba de sodio o $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ -ATPasa.

En muchas células operan ambos mecanismos pero sus contribuciones relativas son aún desconocidas. En general, el mecanismo de $3\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{++}$ es de alta capacidad y baja afinidad para el calcio, lo que le permite movilizar grandes cantidades del ión por unidad de tiempo. En contraste, la bomba de calcio es de alta afinidad para el calcio y baja capacidad, por lo que se la imagina como responsable del ajuste fino de la concentración de calcio celular.

La propiedad destacable de cada una de estas bombas es que sus actividades están reguladas por cambios en la concentración de calcio. Cuando ésta aumenta, cada una de estas bombas se hace más eficiente en expulsar calcio. Esto ocurre por un sistema de retroalimentación en cada una de ellas. El calcio se liga a la calmodulina y el complejo calmodulina-Ca se liga a la bomba de calcio lo que aumenta su capacidad y eficiencia para bombear calcio al espacio extracelular. Además de este mecanismo de retroalimentación, se conoce otro que utiliza AMP cíclico (AMPc) y que activa la fosforilación de las proteínas de la bomba, lo que aumenta su eficiencia y capacidad. Un efecto semejante parece tener la fosforilación de las proteínas de la bomba a cargo de la proteína-kinasa C (Figura 10.2).

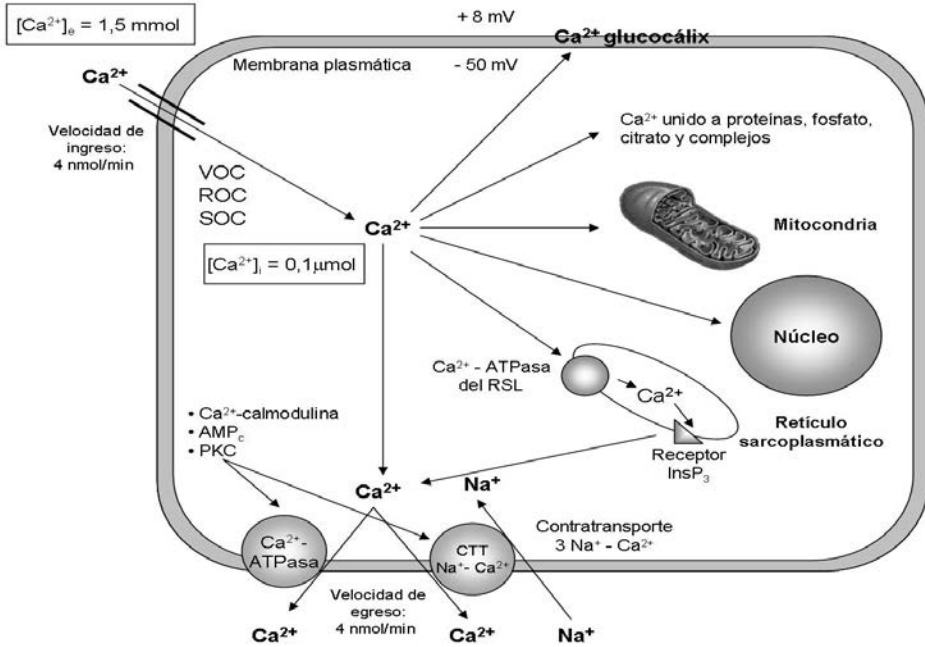


Figura 10.2: Representación esquemática del metabolismo intracelular del calcio. A diferencia del magnesio, el calcio posee una esfera de coordinación particularmente adaptable que facilita su unión a la irregularidad de las proteínas, unión que es fácilmente reversible. La baja concentración de calcio intracelular puede actuar tanto como primer o segundo mensajero. La extremadamente baja concentración intracelular de calcio es necesaria para evitar la microprecipitación calcio-fósforo y permitir que el calcio sea un efectivo segundo mensajero. Menos del 1% del calcio intracelular existe en forma ionizada libre. El calcio intracelular es almacenado en tres sitios principales: el glucocalix de la membrana plasmática, la mitocondria y el retículo sarcoplásmico liso. También se encuentra en el interior del núcleo y unido a proteínas, fosfato, citrato y diferentes complejos. Para mayor detalle refiérase al texto.

El calcio como segundo mensajero

El ión calcio es un segundo mensajero. Es curioso que un ión sin detalle estructural particular pueda servir como mensajero intracelular capaz de activar sistemas enzimáticos específicos, lo que efectúa fijándose a algunas proteínas como la calmodulina, y provocando modificaciones en su conformación.

Según Rassmussen el calcio tiene cuatro propiedades principales de segundo mensajero:

1. Es un mensajero universal en las células animales.
2. Es tóxico en alta concentración en el citoplasma y provoca la muerte celular.
3. Transmite un mensaje breve. El aumento de calcio en el citoplasma luego de una estimulación no perdura.
4. Actúa en forma armónica con otro segundo mensajero: el AMPc.

Este sistema tiene un papel central en la contracción de todos los tipos de fibras musculares, la secreción de productos endocrinos, exocrinos, neurocrinos, los procesos metabólicos de la glucogenolisis y gluconeogénesis, el transporte y secreción de fluidos y electrolitos y el crecimiento celular.

El sistema del calcio como segundo mensajero es prácticamente universal. Es un medio por el cual los mensajeros extracelulares (hormonas, citoquinas, neurotransmisores) regulan funciones celulares. Dichos mensajeros tienen en común el aumento del recambio (*turnover*) de fosfatidilinositol de las membranas como consecuencia del ligamiento de los mensajeros extracelulares a sus receptores. La hidrólisis del fosfatidilinositol da lugar a la aparición intracelular de IP₃ y diacilglicerol, que movilizan el calcio de los depósitos celulares.

Este sistema tiene dos ramas con diferentes papeles temporales. Una rama se caracteriza por la presencia de calmodulina y es responsable de respuestas metabólicas breves o de la fase inicial de respuestas metabólicas sostenidas. La otra rama se caracteriza por la enzima quinasa C, responsable de las respuestas celulares con respuestas metabólicas sostenidas en el tiempo.

Los efectos fisiológicos se dan sobre la multiplicación celular, la organización celular, los fenómenos de contracción y motilidad, la conducción nerviosa, las respuestas secretorias o metabólicas a diversos estímulos. Los mecanismos que desencadenan la acción del calcio como segundo mensajero son modificaciones de polarización de membrana y de permeabilidad a los iones minerales desencadenadas por la transmisión de un impulso nervioso y el sistema de inositol-trifosfato. El sistema del AMPc modula la acción del calcio como segundo mensajero.

Manejo renal del calcio

El manejo renal de calcio incluye su filtración y procesamiento tubular.

El calcio ultrafiltrable está representado por el ionizado y el que forma complejos con fosfato y citratos.

La reabsorción de calcio se realiza en tres sitios del nefrón: túbulo contorneado proximal (TCP), porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle y túbulo contorneado distal (TCD) junto al túbulo conector. En cada seg-

mento existen diferencias en las formas de reabsorción. El calcio puede ser reabsorbido por vía paracelular o por vía transcelular. La vía paracelular tiene distintas particularidades en cada segmento donde toma lugar, en tanto que la vía transcelular posee los mismos mecanismos en todos los segmentos. La participación de cada una de las vías de reabsorción en cada segmento del nefrón es diferente (Tabla 10.2).

Reabsorción en el TCP: El túbulo contorneado proximal reabsorbe 65% de la carga filtrada. La vía paracelular pasiva es responsable de la reabsorción del 80% de la carga de calcio que arriba a este segmento en tanto que el 20% restante depende del movimiento del calcio transcelular activo.

La vía paracelular pasiva es la forma predominante de reabsorción de calcio cuando el calcio luminal es alto. En este segmento el transporte de calcio es motorizado por la reabsorción isoosmótica de agua y osmoles siguiendo a la reabsorción local de sodio y así, la reabsorción de calcio no se encuentra específicamente regulada (para detalles de los mecanismos de reabsorción de sodio refiérase al capítulo “Metabolismo del sodio y su regulación”). Esta vía es no saturable y puede estar indirectamente influenciada por la $1,25(\text{OH})_2\text{-D}_3$ debido a que es capaz de alterar la estructura de las uniones estrechas intercelulares vía activación de la proteína quinasa C (PKC) haciendo a dichas uniones más permeables al calcio.

La reabsorción de calcio transcelular se realiza mediante la presencia de canales cálcicos

Tabla 10.2: Modalidades de reabsorción del calcio en cada segmento del nefrón. En la segunda columna se especifica el porcentaje del calcio filtrado que se reabsorbe. En las últimas dos columnas se discrimina que cantidad del calcio filtrado que arriba a un segmento determinado se reabsorbe por vía paracelular o celular. Por ejemplo: en el túbulo contorneado proximal de reabsorbe 65% del calcio filtrado. De ese 65%, un 80% lo hace por vía paracelular y el 20% restante por vía transcelular.

Segmento nefronal	Porcentaje reabsorbido del total del calcio filtrado	Vía utilizada para la reabsorción del calcio	
		Vía paracelular	Vía transcelular
Túbulo contorneado proximal	65%	80%	20%
Porción gruesa rama ascendente de Henle	20%	50%	50%
Túbulo contorneado distal y túbulo conector	10-15%	--	100%

específicos presentes en la membrana luminal (TRPV5) y por la existencia de dos transportadores localizados en la membrana basolateral (el intercambiador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ y la bomba $\text{H}^+\text{-Ca}^{2+}\text{-ATPasa}$). La descripción en detalle de los procesos implicados en este mecanismo se realiza en el análisis de la reabsorción de calcio en el túbulo distal.

Reabsorción en el asa de Henle: En la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle, el 50% del Ca^{2+} reabsorbido lo hace por vía paracelular y el 50% por vía transcelular.

La reabsorción por vía paracelular se realiza por un sofisticado mecanismo motorizado por un potencial transepitelial generado por el transporte de $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. La base de este mecanismo de transporte radica en la constancia de la baja concentración de sodio intracelular que permite el ingreso de sodio desde el líquido tubular al LIC de la célula tubular, baja concentración mantenida por la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$.

El ingreso de sodio a la célula se encuentra acoplado al ingreso de un ión potasio y dos iones cloro mediante el mecanismo conocido como cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ sensible a bumetanida (NKCC2). Si bien este mecanismo es electroneutro, en este segmento se genera una diferencia de potencial transepitelial alrededor de +10 mV con luz positiva. Esta generación de potencial transepitelial es secundaria a la retrodifusión que experimenta el potasio hacia la luz tubular mediante canales apicales de potasio (ROMK, del inglés renal outer medullary K^+). Este potencial permite la reabsorción de calcio por vía paracelular (Figura 10.3). Este mecanismo es sensible a la cantidad de sodio entregada a este nivel de modo tal que ante la mayor ingesta de sodio se reabsorberá mayor cantidad de calcio, fenómeno conocido como “dependencia de carga”.

El incremento del calcio iónico estimula el receptor sensible al calcio (CaSR) localizado en la membrana basal de las células de la porción gruesa de la rama ascendente del asa

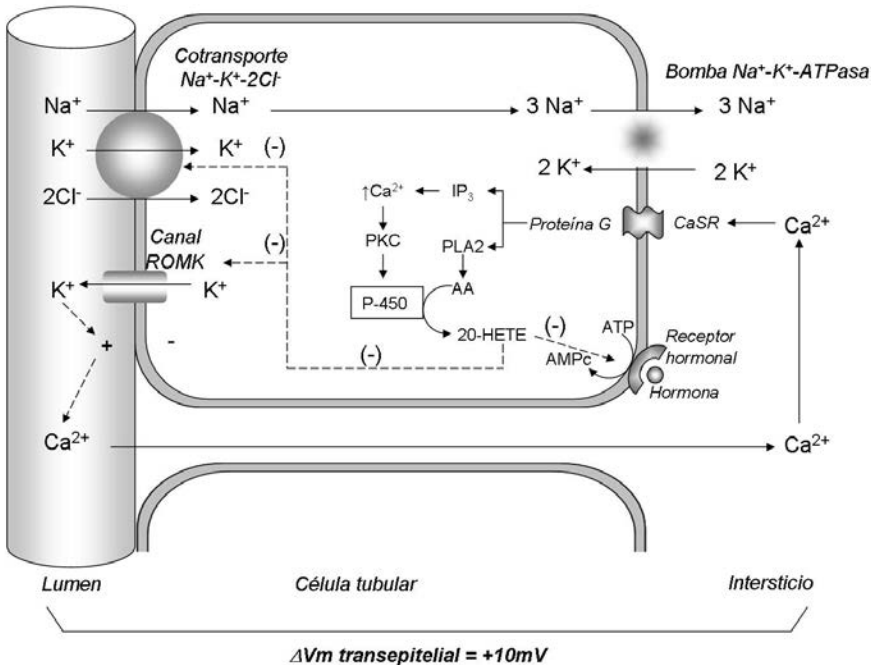


Figura 10.3: Esquemización de la reabsorción paracelular de calcio y su regulación. IP_3 : inositol-tri-fosfato, PLA2: fosfolipasa A2, AA: ácido araquidónico, PKC: proteinquinasa C, 20-HETE: 20-hidroxi-eicosatetraenoico, CaSR: receptor sensible al calcio. Para detalles véase el texto.

de Henle. Dicha acción activa la proteína G la que induce una respuesta dual: 1) estimulación de la síntesis de inositol 1,4,5-trifosfato (I3P) y 2) incremento de la actividad de la fosfolipasa A2 (PLA2).

El inositol 1,4,5-trifosfato incrementa el calcio libre ionizado intracelular y éste activa la proteinquinasa C (PKC) y ésta, a su vez, estimula la actividad del sistema P-450.

El incremento del PLA2 aumenta la síntesis de ácido araquidónico, que es metabolizado a ácido 20-hidroxi-eicosatetraenoico (20-HETE) por el sistema P-450 estimulado por la PKC.

El 20-HETE inhibe la producción de AMPc estimulado por hormona, bloquea la reabsorción de sodio por el cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ e inhibe la salida de K^+ hacia el lumen tubular por el canal ROMK. Estos cambios alteran las fuerzas electroquímicas que podrían normalmente favorecer el movimiento paracelular de calcio

La vía transcelular comparte las mismas características existentes en el túbulo contorneado distal y colector.

Reabsorción en el túbulo contorneado distal y túbulo conector: En estos segmentos la totalidad del calcio reabsorbido es llevado a cabo por transporte transcelular mediante una serie de pasos consecutivos (Figura 10.4). Conducido por un gradiente electroquímico altamente favorable, el calcio ingresa a la célula a través de la membrana apical mediante canales cálcicos específicos denominados TRPV5 y TRPV6 (*transient receptor potential channel vanilloid* = canal receptor vainilloide con potencial [eléctrico] de despolarización transitoria, antes llamado “canal epitelial de calcio”). Luego de la transcripción génica y translación a proteínas, los canales TRPV5 son ensamblados en forma de canales tetraméricos funcionales. A través del aparato de Golgi, estos canales alcanzan la membrana plasmática donde permiten el influjo de calcio. Una vez en el interior, el calcio se une a la calbindina- $\text{D}_{28\text{k}}$ aumentando de esta manera la capacidad de difusión del calcio desde la membrana apical hacia la membrana basolateral. La cinética de unión de la calbindina- $\text{D}_{28\text{k}}$ es tal que permite que la señalización intracelular que ejerce el calcio

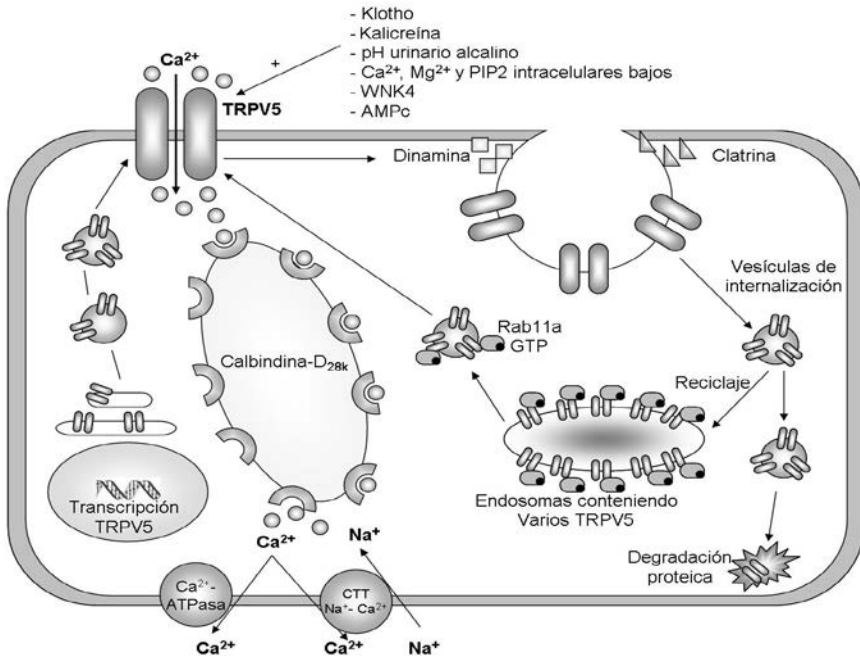


Figura 10.4: Modelo propuesto para la reabsorción de calcio transcelular y la acción y regulación del TRPV5. TRPV: transient receptor potential channel vanilloid, CTT: contratransporte, PIP2: fosfatidil-inosito-bisfosfato, WNK: With-No-Lysine [K]. Para detalles refiérase al texto.

opere en forma independiente del movimiento transcelular de calcio. Finalmente, el calcio es transportado a través de la membrana basolateral por el intercambiador $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ (NCX1) y por la bomba $\text{H}^+\text{-Ca}^{2+}\text{-ATPasa}$ (PMCA1b) para reingresar al torrente sanguíneo.

Luego de insertarse en la membrana, los canales TRPV5 son internalizados a través de procesos dependientes de dinamina y clatrina. La internalización se realiza en pequeñas vesículas y posteriormente son degradadas por endosomas. Mediante la interacción con proteínas Rab11a presentes en los endosomas, los canales TRPV5 pueden reaparecer en la membrana plasmática para permitir nuevamente el ingreso de calcio.

El proceso de reabsorción transcelular se encuentra regulado por una serie de factores (Tabla 10.3). Entre dichos factores figuran:

- **Klotho¹:** La proteína denominada Klotho hidroliza el canal TRPV5 N-glicosilado, estabilizando el complejo del canal en la membrana apical, facilitando así el transporte transcelular prolongado de Ca^{2+} . Últimas investigaciones indican que la modificación de la glicosilación del TRPV5 induce acumulación del canal en la membrana plasmática de las células epiteliales del túbulo contorneado distal y túbulo conector. En ausencia de Klotho, el TRPV5 no puede ser correctamente expresado en la superficie luminal de las células, resultando en una pérdida de calcio como se evidencia mediante la excreción fraccional de calcio en ratones con deficiencia de Klotho. La deficiencia de esta proteína podría explicar algunos casos de hipercalciuria idiopática.
- **Kalicreína:** La kalicreína tisular activa el receptor de bradikinina tipo 2 (B2R). La activación del B2R estimula la fosfolipasa C por señalización $\text{G}\alpha$. Esto resulta en formación de diacilglicerol el cual, a su vez, conduce a la activación de la PKC y a la fosforilación del TRPV5, el que se estabiliza, facilitando la entrada de calcio a las células tubulares. La deficiencia de

kalicreína podría causar hipercalciuria por defecto en la reabsorción tubular.

- **pH urinario:** El pH urinario controla dinámicamente el tráfico de Ca^{2+} a través de la inserción del TRPV5 en la membrana luminal: la alcalosis aumenta el tráfico reclutando vesículas con TRPV5 hacia la membrana apical, y la acidosis lo disminuye alejando dichas vesículas por internalización, con lo que la reabsorción tubular de Ca^{2+} disminuye y el Ca^{2+} urinario aumenta. Otro mecanismo por el cual el pH influencia al TRPV5 es la protonización del receptor. Se demostró que la acidificación tanto intra como extracelular reduce la actividad del receptor en ausencia de cualquier tipo de translocación, resultando en una disminución de la conductancia del mismo. Dos aminoácidos constitutivos del canal funcionan como sensores del pH. La unión de protones al glutamato-522 o a la lisina-607 (localizados en los dominios extra e intracelular respectivamente) resulta en una disminución de la actividad del TRPV5.
- **Calcio intracelular:** La concentración intracelular de calcio actúa como un feedback negativo cambiando la regulación de la actividad del TRPV5. Ante incremento del calcio intracelular se constata inactivación del canal.
- **Magnesio y PIP2 intracelulares:** El magnesio intracelular inhibe la actividad del TRPV5 durante la generación de potenciales de membrana negativos, inhibición secundaria a cambio conformacional del receptor inducido por la unión del magnesio al aspartato-542 del receptor. El fosfolípido de membrana PIP2, conocido por su efecto regulatorio sobre canales iónicos y transportadores de membrana a través de la activación de fosfolipasa C, reduce significativamente la afinidad del TRPV5 para el magnesio. Este efecto ocurre sin afectar la unión del magnesio con el TRPV5. Más aún, se ha demostrado que el PIP2 activa el TRPV5 independientemente de la concentración intracelular de magnesio. Así, la sensibilidad del TRPV5 al magnesio es indirectamente determinada por PIP2, debido a que este fosfolípido podría estabili-

¹ En la mitología griega, las Parcas (Klotho, Láchesis y Átropos) eran hijas de Zeus y de la titán Themis. Klotho quiere decir "hilanderá".

Tabla 10.3: Factores implicados en la regulación del proceso de reabsorción transcelular de calcio.

Factores reguladores del TRPV5	Abundancia superficie celular	Modo propuesto de acción	Actividad del canal	Modo propuesto de acción
<i>Klotho</i>	+	Modificación de la glicosilación	ND	NA
<i>Kalicreína</i>	+	Fosforilación del canal mediada por PKC	ND	NA
<i>pH</i>	-	Tráfico dinámico membranoso	-	Protonización de sitios sensores del canal
Ca^{2+}	-	Reciclaje del canal	-	Retroalimentación negativa
Mg^{2+}	ND	NA	-	Cambio conformacional del receptor por unión del magnesio
<i>PIP2</i>	ND	NA	+	Estabilización del canal en su conformación abierta
<i>WNK4</i>	+	ND	=	NA

zar el TRPV5 en su conformación abierta y prevenir los cambios conformacionales inducidos por la unión del magnesio.

- **WNK4:** Las WNK (With-No-Lysine [K]) constituyen una familia de proteinquinazas serinan/treonina recientemente descubiertas que contienen un único dominio catalítico en su estructura. La acción de estas proteínas en la regulación de la actividad del TRPV5 la ejercen aumentando la expresión de dicho receptor en la membrana luminal de las células tubulares.
- **Hormonas que incrementan el AMPc:** Las hormonas calcitropicas, incluyendo la PTH, rápidamente estimulan la reabsorción de calcio mediante la vía que involucra la adenilciclase.

Reguladores del metabolismo cálcico

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) es un polipéptido lineal de 84 aminoácidos (Aa) y peso molecular de 9.500 Dalton. Su biosíntesis y procesamiento intracelular son complejos. El producto inicial de síntesis en la célula paratiroidea es un precursor de 115 Aa llamado “preprohormona”. Durante la síntesis se produce el clivaje del segmento “pre” convirtiéndose en “prohormona”, que alcanza el aparato de Golgi y se convierte en PTH por eliminación de un exapéptido aminoterminal.

El segmento “prepro” se postula que cumple una función de transporte en la translocación del precursor biosintético. La importancia del segmento “prepro” es ilustrada por la comprobación de que una mutación en esta secuencia puede ser causa de hipoparatiroidismo.

La mayor fracción de moléculas de PTH₍₁₋₈₄₎ así formadas se almacena en los gránulos secretorios de las células paratiroides hasta que ocurra un estímulo para su secreción. PTH es metabolizada en alguna medida dentro de la glándula paratiroides; en los gránulos secretorios pueden coexistir PTH y proteasas del tipo de catepsinas. Los almacenes intracelulares de PTH aparentan estar regulados por una vía degradadora modulada principalmente por la concentración de calcio iónico extracelular.

La velocidad de secreción es inversamente relacionada a la concentración de calcio del ambiente y es controlada a través de la interacción de calcio (y en menor extensión de otros cationes divalentes) con receptores específicos presentes en la membrana plasmática de la célula paratiroidea.

No hay evidencias de la secreción de preproPTH ni de proPTH. Hay acuerdo general en que la principal forma de PTH secretada es PTH molécula entera o intacta, aunque también hay secreción de fragmentos moleculares.

La PTH tiene un ritmo de secreción basal circadiano con una modesta pulsatilidad que no invalida la determinación puntual. El ritmo de secreción tiene un gran componente

endógeno que se asocia al ritmo de los marcadores biológicos del efecto PTH sobre hueso y riñón. PTH tiene, en condiciones fisiológicas, un pico de secreción a las 03 horas, y un pico menor a las 17 horas, todo esto con una amplitud media de aproximadamente 5 pg/ml.

El principal regulador de la secreción de PTH es la concentración de calcio iónico en el espacio extracelular ($[Ca^{++}]_e$). La célula paratiroidea es marcadamente sensible a cambios en el $[Ca^{++}]_e$, y se ha demostrado una relación inversa entre las concentraciones de PTH y $[Ca^{++}]_e$, la que en un modelo computarizado responde a una representación sigmoideal. La hipocalcemia es el más potente estímulo de la secreción de PTH: una disminución tan pequeña como 0,1 mg/dl en el $[Ca^{++}]_e$ ya tiene efecto medible; además, la hipocalcemia aumenta la conversión intracelular de proPTH en PTH. La respuesta secretoria tiene un máximo que representa la reserva secretoria de las paratiroides cuando se exponen a estímulo máximo de aguda disminución de la $[Ca^{++}]_e$. Es la velocidad secretoria máxima (Figura 10.5).

La hipercalcemia suprime, aunque no completamente, la secreción de PTH; hay un nivel mínimo de secreción que persiste con calcio extracelular muy alto y que se debe a un componente secretorio no suprimible. La curva es abrupta con una pendiente máxima en su punto medio. Esto explica los grandes cambios en la secreción de PTH que tienen

lugar en respuesta a pequeñas alteraciones en la concentración de $[Ca^{++}]_e$ en torno al punto medio. Entre las dos tasas de secreciones extremas existe el *set point*, que representa la $[Ca^{++}]_e$ que produce una inhibición de la secreción de PTH a un nivel que es la mitad de la secreción máxima. Es el punto de inflexión de la curva y en el hombre es de 1,1 a 1,3 mM, *in vivo*.

Esto indicaría que existen valores (individuales y constitucionales) que son un punto de ajuste en el sistema regulatorio para las concentraciones de calcio iónico plasmático, por encima de las cuales disminuye la secreción de PTH, y por debajo de las cuales aumenta. La PTH aumenta en forma prácticamente lineal cuando la calcemia cambia de 10,5 a 7,0 mg/dl, tiene una tasa secretoria mínima para calcemias por encima de 11 mg/dl y máxima para calcemias por debajo de 7 mg/dl, situación en que al menos no responde agudamente en forma adaptativa.

Estos límites en la respuesta secretoria pueden extenderse si la perturbación es crónica. Es lo que ocurre, por ejemplo, en la insuficiencia renal que lleva a un hiperparatiroidismo secundario con hiperplasia paratiroidea. En esta condición hay una mayor respuesta de PTH para un cambio dado en la $[Ca^{++}]_e$, y además está aumentada la secreción basal de PTH (secreción mínima, no suprimible) debido a un aumento de células y o una alteración en el control por retroalimentación (*feedback*).

Comprender esta relación fisiológica entre $[Ca^{++}]_e$ y PTH circulante ayuda también a comprender las situaciones patológicas en que la relación se altera: en el hiperparatiroidismo primario, por ejemplo, la curva está corrida a la derecha (hay una disminuida capacidad del calcio para suprimir la secreción de PTH). Esta anomalía suele deberse a una anomalía en el receptor-sensor de calcio (CaR) ubicado en la membrana de las células paratiroideas. El clonado y estudio de las propiedades del CaR ha contribuido a explicar el mecanismo de regulación de PTH. Así, cuando $[Ca^{++}]_e$ aumenta, activa al CaR en la superficie celular; esto activa la proteína citosólica Gq, e inicia cascadas de señales intracelulares que utilizan la vía de los trifosfoinosítidos, lo que provoca un aumento rápido del calcio iónico intracelular por libera-

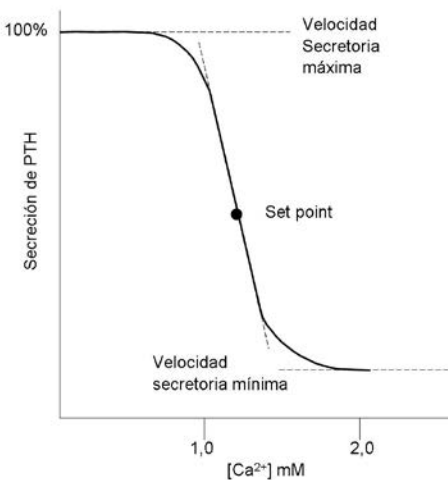


Figura 10.5: Velocidad secretoria máxima de PTH.

ción de calcio de los depósitos intracelulares y por apertura de los canales de calcio de la membrana plasmática. El aumento de calcio iónico intracelular disminuye la secreción de PTH mediante la inhibición de la síntesis de AMPc. En cambio, una disminución de $[Ca^{++}]_c$ provoca cambios inversos, con aumento en la síntesis y secreción de PTH y, con el tiempo, hiperplasia paratiroidea. La Figura 10.6 esquematiza el CaR en la superficie de una célula paratiroidea.

La concentración de magnesio intra y extracelular también puede afectar la secreción de PTH. Las hipermagnesemias severas son capaces de suprimir la secreción de PTH, pero el Mg^{2+} es un elemento requerido para la secreción de PTH, así que en hipomagnesemias severas también se demuestra una disminución de PTH circulante, por afectación del mecanismo de exocitosis. Esta situación es, desde el punto de vista clínico, más relevante que la disminución de PTH por hipermagnesemia.

El calcitriol también modula la producción hormonal por inhibición de la transcripción del gene de PTH. La regulación del gene de PTH tiene particular relevancia en pacientes con falla renal, en quienes la hipocalcemia y los niveles disminuidos de calcitriol –y posibles toxinas urémicas– alteran la homeostasis normal de calcio; la terapia con calcitriol y calcio aumenta la absorción de calcio e inhibe la síntesis de PTH por efecto directo sobre la célula paratiroidea.

El aumento en la concentración intracelular de fósforo aumenta la producción de PTH; la retención de fósforo característica de la insuficiencia renal es quizá el principal mecanismo del hiperparatiroidismo secundario que se da en esa enfermedad.

La regulación de la secreción de PTH puede involucrar además a otros iones (como Li y Al), la prostaglandina E, la cromogranina A, y secretagogos de acción directa y pequeña sobre paratiroides, como la dopamina, que estimula a la adenilatociclasa paratiroidea, o las catecolaminas, que inhiben la acumulación de AMPc.

El principal producto secretorio de la paratiroides es la PTH molécula intacta (PTH_i), pero como hay degradación intraglandular de la hormona también se secretan fragmentos hormonales (80 y 20%, respectivamente). El metabolismo periférico es el principal responsable del aclaramiento plasmático de la hormona biológicamente activa. Una vez secretada, la PTH sufre degradación proteolítica en hígado, riñón y huesos; se generan fragmentos que se unen al *pool* circulante.

El mecanismo de aclaramiento renal de PTH es complejo; todas las formas circulantes sufren filtración glomerular y reabsorción tubular. La PTH intacta que ultrafiltra es degradada en los túbulos.

Los principales fragmentos circulantes son carboxiloterminales (Ct) y molécula media (MM), los cuales son biológicamente inactivos. No se ha comprobado la presencia en

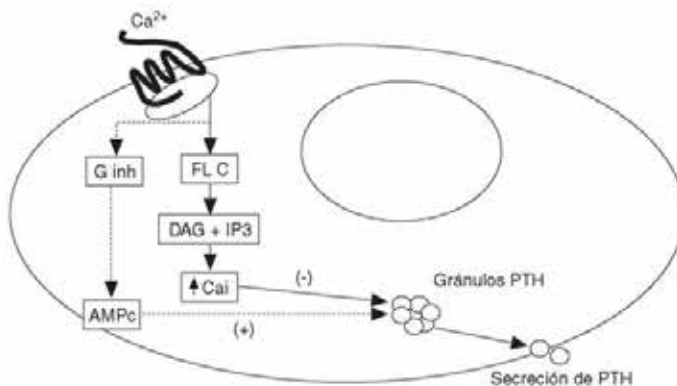


Figura 10.6: El receptor-sensor de calcio en una célula paratiroidea (G inh: proteína G inhibida; FL C: fosfolipasa C; DAG: diacilglicerol; IP3: trifosfato de inositol; AMPc: adenosinmonofosfato cíclico; Cai: calcio iónico)

circulación de residuos aminoterminales (At) biológicamente activos. La velocidad de desaparición de fragmentos Ct de la circulación es baja (vida media: 20-24 minutos), mientras que la PTHi y los fragmentos At son depurados rápidamente (vida media: menos de 5 minutos).

La filtración glomerular parece ser la única ruta importante de remoción de los fragmentos Ct de circulación; eso explica el grosero aumento de Ct en pacientes con función renal disminuida.

Los fragmentos At se metabolizan preferentemente en los sitios de acción; se ha comprobado significativa captación del fragmento 1-34 por el hueso.

Las diferencias en el recambio metabólico pueden ser la causa de la gran cantidad de fragmentos Ct circulantes y de la pequeña cantidad de PTHi. En condiciones fisiológicas aproximadamente 10-20% de la PTH circulante es PTHi biológicamente activa y el resto son varios fragmentos correspondientes a las regiones Ct y MM.

Este concepto final es muy importante: la PTH circulante es heterogénea y consta de PTHi y fragmentos originados por el metabolismo intraglandular y por el metabolismo periférico de la PTHi. Existe una gran discrepancia entre actividad biológica y actividad inmunológica circulante, ya que circula una gran heterogeneidad inmunológica, pero hay actividad biológica solo en PTHi.

La PTH se une a receptores específicos en la célula blanco y en un proceso mediado por proteínas específicas de membrana, que activan a la adenilciclase y aumentan el AMPc; éste es el mediador mejor caracterizado de la acción de la PTH. El AMPc, por su habilidad para iniciar la cascada de fosforilaciones intracelulares activadas por enzimas, se considera el segundo mensajero de vía de hidrólisis del fosfatidilinositol.

Aunque los órganos efectores clásicos de PTH son hueso y riñón, se han identificado receptores de la hormona en otros tejidos, lo que sugeriría otras acciones de PTH.

Los requerimientos estructurales para la activación del receptor de PTH están en el extremo aminoterminal. Se ha propuesto que la

porción de molécula esencial para la unión es la secuencia de 25-30 AA, y para la activación del receptor, la secuencia de los primeros 7 AA. La función de la porción carboxiloterminale de la molécula aún es desconocida.

El efecto de la PTH sobre el principal reservorio de calcio del organismo (el hueso) es en dos etapas: la primera, rápida, que moviliza el calcio óseo fácilmente removible, y la segunda, lenta, que requiere la activación de enzimas (colagenasas y enzimas hidrolíticas) que promueven la resorción y la remodelación óseas. Los osteoclastos son las células que llevan a cabo esta tarea. Pero la acción de PTH sobre la actividad osteoclástica es indirecta. Primero actúa sobre los osteoblastos, y a través de señales humorales (citoquinas, p. ej. interleuquina 6) esas células promueven la diferenciación y maduración de osteoclastos. El proceso de resorción requiere también la presencia de calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol), la forma activa de la vitamina D.

Los efectos principales de PTH en el riñón son regular el transporte transcelular de calcio, fosfato, bicarbonato, magnesio y también la síntesis de calcitriol.

La mayor reabsorción del fosfato filtrado (80%) ocurre en el túbulo contorneado proximal (TCP); el resto ocurre en el distal (TCD). La reabsorción en ambos túbulos es inhibida por la PTH; sin embargo, en el TCP el efecto es cuantitativamente más importante. La fosfaturia inducida asegura que el aumento en la liberación de fósforo del hueso que ocurre durante la resorción no lleve a hiperfosfatemia.

Casi todo el calcio del filtrado glomerular es reabsorbido por un mecanismo pasivo. El 65% de la reabsorción se realiza en el TCP, y no es estimulada por la PTH. Los cambios en el gradiente de voltaje transepitelial, determinados por la reabsorción del sodio, controlan la velocidad de transporte de calcio. La reabsorción en el TCD está bajo el control de PTH.

La PTH estimula la síntesis de calcitriol activando la enzima 1- α hidroxilasa; el sustrato de esta enzima es el 25-hidroxicolecalciferol.

Además, PTH inhibe la reabsorción de sodio, agua y bicarbonato, y estimula la gluconeogénesis en el TCP. La bicarbonaturia induce acidosis metabólica, lo que disminuye

la capacidad de la albúmina para captar calcio; esto aumenta el calcio libre o iónico por mecanismos fisicoquímicos.

El efecto de la PTH sobre el intestino es indirecto, a través de la síntesis de calcitriol, que promueve la absorción de calcio y fósforo.

En síntesis, la principal acción de la PTH es prevenir o corregir la hipocalcemia, para lo cual promueve:

- Conservación renal de calcio
- Liberación de calcio a partir del hueso
- Absorción intestinal de calcio
- Fosfatúria.

Los tres primeros efectos tienden a aumentar el calcio del líquido extracelular, pero no en forma simultánea: el primero es rápido, el segundo toma 11-13 horas, el tercero aproximadamente 24 horas.

Vitamina D

Es un término genérico utilizado para referirse a la actividad de distintos metabolitos del calciferol (vitamina D₃) o a otros análogos (Figura 10.7). La vitamina D es una prohormona, producida en la piel, a través de la conversión del 7-dehidrocolesterol a previtamina D, proceso que requiere radiación ultravioleta. Este producto se reorganiza a vitamina D, que pasa a

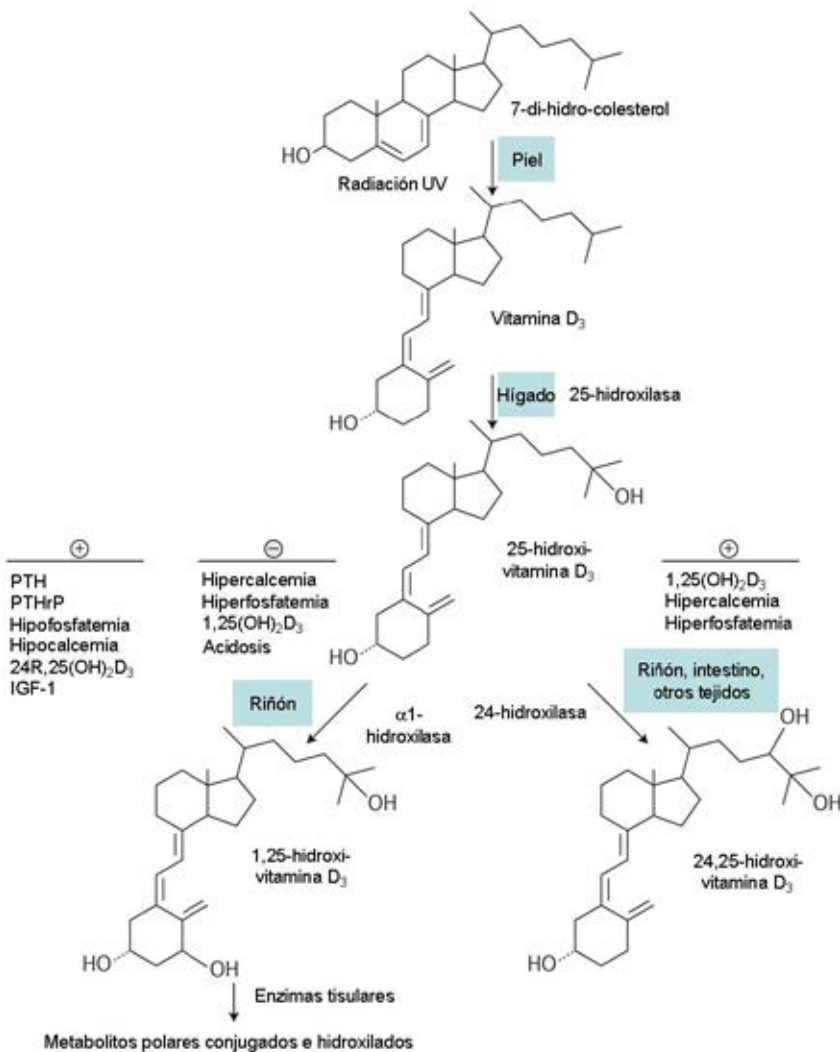


Figura 10.7: Metabolismo de la vitamina D. Para detalles refiérase al texto.

sangre y se une a una globulina transportadora (DBP, *D binding protein*). Es metabolizada en el hígado, donde gana un oxidrilo en posición 2 para generar 25-hidroxicoalciferol (o calcidiol). Es el principal metabolito circulante y su medición permite conocer el estatus de vitamina D del organismo. El nivel de calcidiol tiene variaciones estacionales (más alto en verano, más bajo en invierno). En el riñón el calcidiol es transformado en calcitriol, que como se dijo más arriba es la forma activa de la vitamina D. Algunos lo llaman “hormona D”. Esa síntesis está regulada por PTH principalmente, e indirectamente por otras hormonas como los estrógenos, la insulina, la calcitonina y la somatotrofina. Es inhibida por la hipercalcemia y la hiperfosfatemia, mientras que la hipocalcemia y la hipofosfatemia estimulan la 1- α hidroxilasa. Se ha demostrado la presencia de 1- α hidroxilasa en varios tejidos, de modo que se considera importante fisiológicamente la síntesis local de calcitriol. Por otro lado, los receptores de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) son ubicuos, lo que sugiere que la hormona D tiene muchas funciones celulares que van más allá de la regulación extracelular de iones divalentes.

Homeostasis mineral

Existe una gran diferencia entre las concentraciones intracelulares de Ca²⁺, P y Mg²⁺, pero en el líquido extracelular sus concentraciones son comparables. Las concentraciones séricas y el balance mineral corporal son mantenidos dentro de estrechos límites mediante un mecanismo de homeostasis interactivo; la regulación depende de dos sistemas hormonales estrictamente relacionados: PTH y vitamina D (en el ser humano el tercer regulador, la calcitonina, juega un rol menor en la regulación del calcio). En general ambos tienden a enriquecer el líquido extracelular con Ca²⁺, de la siguiente manera:

- Aumentando la resorción ósea (ambas)
- Aumentando la absorción intestinal (hormona D)
- Aumentando la reabsorción tubular de calcio (PTH)

El control biológico de la homeostasis mineral (Ca²⁺ y P principalmente) está dada por tres efectores: intestino, riñón y hueso. Para demostrar esta homeostasis podemos conside-

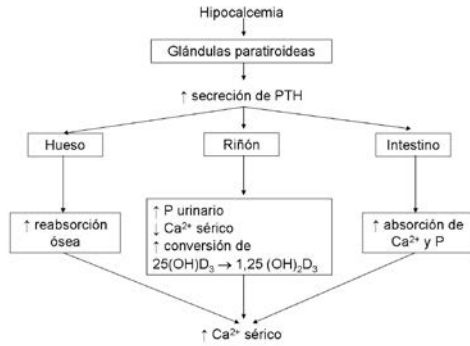


Figura 10.8: Homeostasis del calcio.

rar las variaciones que se realizan en el organismo, para adaptarse a los cambios en el Ca. Por ejemplo, ante una restricción en la ingesta de Ca²⁺, existe un aumento en la absorción activa de Ca en el intestino a través del siguiente mecanismo:

1. La disminución del Ca²⁺ activa la secreción de PTH
2. PTH estimula la síntesis de calcitriol en el TCP
3. El calcitriol promueve la mayor absorción de Ca²⁺ por parte de los enterocitos.

Pueden acoplarse otros mecanismos homeostáticos (Figura 10.8) para contrarrestar la tendencia a la hipocalcemia: el aumento de la reabsorción tubular de Ca²⁺ y el aumento de la resorción ósea.

Una sobrecarga de Ca²⁺ lleva a efectos opuestos de adaptación:

- Supresión de PTH
- Inhibición de la síntesis renal de calcitriol
- Disminución de la absorción intestinal de Ca²⁺
- Mayor eliminación urinaria de Ca²⁺
- Disminución de la eliminación renal de P
- Disminución de la resorción ósea.

En cuanto a la regulación de la fosfatemia, el riñón juega un rol importante. Ante una hipofosfatemia, se suceden los siguientes cambios:

- Estimulación de la síntesis renal de calcitriol
- Aumento de la absorción intestinal de Ca²⁺ y P
- La leve tendencia a la hipercalcemia frena la secreción de PTH.

En cambio, ante una hiperfosfatemia, la calcemia iónica tiende a bajar, se estimula la PTH, y la fosfatúria aumenta. Además, entra a jugar otro regulador importante que ha sido

reconocido en los últimos años: el FGF-23. Es segregado por los osteocitos y los condrocitos, y actúa sobre el riñón, promoviendo fosfatúria y disminuyendo la síntesis de calcitriol.

Bibliografía

1. Anandi CR, Linkswiler HM. Effect of protein intake on calcium balance of young men given 500 mg of calcium daily. *J Nutr* 1974; 104:695-700.
2. Asplin JR, Bauer KA, Kinder J, Muller G, Coe BJ, Parks JH, et al. Bone mineral density and urine calcium excretion among subjects with and without nephrolithiasis. *Kidney Int* 2003; 63:662-9.
3. Autores varios: Mineral Homeostasis (Section editor: Seeman E). En: *Primer on the Metabolic Bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 8th edition (Rosen CJ, chief editor). American Society for Bone and Mineral Research. Wiley-Blackwell; Ames, Iowa, 2013. Pp 173-250.
4. Bianco SD, Peng JB, Takanaga H, et al. Marked disturbance of calcium homeostasis in mice with targeted disruption of the Trpv6 calcium channel gene. *J Bone Miner Res* 2007; 22:274-85.
5. Blaustein MP. The interrelationship between sodium and calcium fluxes across the membranes. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1974; 70:33-82.
6. Bushinsky DA. Calcium nephrolithiasis. En: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 6th edition (Favus MJ, editor). American Society for Bone and Mineral Research; Washington DC, 2006. Pp 456-9.
7. de Boland AR, Norman AW. Influx of extracellular calcium mediates 1,25-dihydroxyvitamin D3-dependent transcaltachia (the rapid stimulation of duodenal Ca²⁺ transport). *Endocrinology* 1990; 127:2475-80.
8. Favus MJ, Karnauskas AJ, Parks JH, Coe FL. Peripheral blood monocyte vitamin D receptor levels are elevated in patients with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4937-43.
9. Geigy Scientific Tables. Vol. 1. Basel: Ciba-Geigy; 1981. Pág. 147.
10. Hansen C, Werner E, Erbes HJ, Larrat V, Kaltwasser JP. Intestinal calcium absorption from different calcium preparations: influence of anions and solubility. *Osteoporos Int* 1996; 6:386-93.
11. Harvey JA, Zobitz MM, Pak CYC. Dose dependency of calcium absorption: a comparison of calcium carbonate and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1988; 3:253-8.
12. Hendrix TR, Bayless TM. Digestion: intestinal secretion. *Annu Rev Physiol* 1970; 32:139-167.
13. Lau YK, Wasserstein A, Westby GR, et al. Proximal tubular defects in idiopathic hypercalciuria: Resistance

- to phosphate administration. *Miner Electrolyte Metab* 1982; 7:237-49.
14. Lemann J. Intestinal absorption of calcium, magnesium and phosphorus. En: M.J.Favus (ed.) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. New York: Raven Press; 1993. Págs. 46-50.
 15. Levi M, Bruesegem S. Renal phosphate-transporter regulatory proteins and nephrolithiasis. *N Engl J Med* 2008; 359:1171-3.
 16. Melvin KEW, Hepner GW, Bordier P, Neale G, Joplin GF. Calcium metabolism and bone pathology in adult coeliac disease. *Quart J Med* 1970; 39:83-113.
 17. Negri AL, Spivacow R, Del Valle E, Fradinger E, Marino A, Zanchetta JR. Renal phosphate leak in patients with idiopathic hypercalciuria and calcium nephrolithiasis. *Urol Res* 2003; 31:378-81.
 18. Nemere I, Norman AW. Transcaltachia, vesicular transport and microtubule-associated calcibin-D28K: emerging views of 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated intestinal calcium absorption. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16:109-14.
 19. Neyses L, Reinlib L, Carafoli E. Phosphorylation of the Ca²⁺-pumping ATPase of heart sarcolemma and erythrocyte plasma membrane by the cAMP-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 1985; 260:10283-7.
 20. Nordin BEC (ed.). *Calcium, phosphate and magnesium metabolism*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1976.
 21. Norman AW. Intestinal calcium absorption: a vitamin D-hormone-mediated adaptative response. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:190-300.
 22. Phillips SF, Giller J. The contribution of the colon to electrolyte and water conservation in man. *J Lab Clin Med* 1973; 81:733-46.
 23. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med* 1986; 314:1094-101 (Part I); 314:1164-70 (Part II).
 24. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313:70-3.
 25. Reginster JY, Denis D, Bartsch V, et al. Acute biochemical variations induced by four different calcium salts in healthy male volunteers. *Osteoporos Int* 1993; 3:271-5.
 26. Rendina D, Mossetti G, De Filippo G, et al. Fibroblast growth factor 23 is increased in calcium nephrolithiasis with hypophosphatemia and renal phosphate leak. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:959-63.
 27. Rosillo I, González A. El laboratorio bioquímico en el estudio de la patología de las glándulas paratiroides. En: *Paratiroides* (Sánchez A, Novelli JL, editores). UNR Editora; Rosario, 2000. Pp 26-52.
 28. Sakhaee K, Bhuket T, Adams-Huet B, Sudhaker Rao D. Meta-analysis of calcium bioavailability: a comparison of calcium citrate with calcium carbonate. *Am J Ther* 1999; 6:313-21.
 29. Sánchez A, Puche R, Zeni S, et al. (revisión). Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 2002; 11:201-17 (Parte I); 2003; 12:14-29 (Parte II).
 30. Sánchez A. El receptor-sensor de calcio y patologías asociadas. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2006; 43:224-32.
 31. Sánchez A, Sarano D, del Valle E. Nefrolitiasis. Fisiopatología, evaluación metabólica y manejo terapéutico. *Actual Osteol* 2011; 7:197-239.
 32. Suda T, Shinki T, Takahashi N. The role of vitamin D in bone and intestinal cell differentiation. *Annu Rev Nutr* 1990; 10:195-211.
 33. Talbot JR, Guardo P, Seccia S, et al. Calcium bioavailability and parathyroid hormone acute changes after oral intake of dairy and nondairy products in healthy volunteers. *Osteoporos Int* 1999; 10:137-42.
 34. Topala CN, Bindels RJM, Hoenderop JGJ. Regulation of the epithelial calcium channel TRPV5 by extracellular factors. *Curr Opin Nephrol Hypert* 2007; 16:319-24.
 35. Wasserman RH, Comar CL, Schooley JE, Lengemann FW. Interrelated effects of l-lysine and other dietary factors on the gastrointestinal absorption of ⁴⁵Ca in the rat and chick. *J Nutr* 1957; 62:367-76.
 36. Wood RJ, Serfaty-Lacrosniere C. Gastric acidity, atrophic gastritis and calcium absorption. *Nutr Rev* 1992; 50:33-40.
 37. Zhou LX, Nemere I, Norman AW. 1,25-dihydroxyvitamin D3 analog structure-function assessment of the rapid stimulation of intestinal calcium absorption (transcaltachia). *J Bone Miner Res* 1992; 7:457-63.

Metabolismo del fósforo y su regulación

II

Aranalde G., Mujica G.

Introducción

El fósforo juega un importante rol en numerosos procesos orgánicos y es un componente fundamental de la hidroxiapatita, principal componente mineral óseo.

La cantidad corporal de fosfato en un adulto normal se encuentra entre 15 a 20 moles con una mayor cantidad en el hombre respecto a la mujer. Alrededor del 80% a 90% del fósforo corporal total se encuentra presente en el hueso y el 10% a 20% restante se encuentra distribuido en el cuerpo en forma de compuestos de fosfato orgánico incluyendo azúcares, fosfolípidos, fosfoproteínas y ácidos nucleicos. En el líquido extracelular (LEC), el fósforo se encuentra mayoritariamente en forma inorgánica. En el plasma el 85% se halla presente como ión libre y el 15% unido a proteínas.

La concentración plasmática fisiológica de fosfato en el adulto normal oscila entre 2,5 a

4,5 mg/dl (0,80 a 1,44 mmol/l). Dicha concentración posee un ritmo circadiano con una variación diurna de 0.6 a 1.0 mg/dl y la menor concentración se constata entre las 8:00 hrs y 11:00 hrs. Asimismo se constata una variación estacional, la mayor concentración de fosfato se presenta durante el verano y la menor concentración durante el invierno. Determinados grupos poblacionales exhiben mayor concentración de fosfato sérico, entre estos se encuentran los niños en crecimiento y adolescentes y las mujeres embarazadas.

El fósforo juega un importante papel en varios aspectos del metabolismo celular como ser la síntesis de adenosin-tri-fosfato (ATP), fuente de energía de los procesos celulares, y del 2,3-difosfoglicerato que regula la disociación de la hemoglobina. Asimismo constituye un componente trascendental en la estructura de las membranas biológicas formando parte de los fosfolípidos y es elemento constitutivo de ácidos nucleicos, proteínas biológicas de se-

ñalización intracelular y enzimas fosforiladas. La deficiencia de fósforo acarrea importantes consecuencias adversas para el organismo, tales como defecto de la mineralización ósea, deficiencia en la síntesis de elementos figurados de la sangre y alteraciones en la integridad estructural y funcional de las membranas biológicas entre otros efectos.

Los determinantes mayores de la concentración sérica de fosfato son la ingesta dietaria, la absorción gastrointestinal, la excreción urinaria y los cambios compartimentales entre el líquido extracelular e intracelular (LIC). Actualmente, los conocimientos de la regulación del metabolismo del fosfato se encuentran limitados a las vías asociadas con intestino, riñón y hueso.

Metabolismo general del fósforo

Una dieta normal contiene alrededor de 1.500 mg/día (20 mg/kg/día) de fósforo, de los cuales aproximadamente se absorben 1.100 mg/día (16 mg/kg/día) en el intestino proximal, en particular en el yeyuno. Las secreciones intestinales y pancreáticas, a su vez, secretan 200 mg de fósforo diario (3 mg/kg/día) resultando una absorción neta de 900 mg (13 mg/kg/día). La cantidad presente en las heces ronda los 500 mg/día (7 mg/kg/día). El fósforo absorbido

ingresa al pool presente en el LEC y se intercambia con el tejido óseo según las necesidades presentes, aunque el término promedio es de 200 mg/día (3 mg/kg/día). Así, la tasa de remodelación ósea es un factor determinante en la concentración extracelular del fosfato. El fósforo plasmático es filtrado a nivel glomerular casi en su totalidad debido que, a diferencia del calcio, se encuentra mayoritariamente libre y no unido a proteínas. De esta manera, la concentración de fosforo en el líquido tubular es prácticamente idéntica a la plasmática. La excreción urinaria de fósforo es alrededor de 900 mg/día (13 mg/kg/día), carga equivalente a la absorción intestinal neta (Figura 11.1). En situaciones de equilibrio de fosfato y función renal normal, la carga de fósforo presente en orina es similar a la carga absorbida en el intestino y puede ser utilizada como una aproximación a ésta última. En estados de privación de fosfato secundarios a inadecuada ingesta o disminución de la absorción intestinal de fosfato, la concentración urinaria de fosfato es baja y sirve como marcador de una alteración del metabolismo de este compuesto.

Metabolismo renal del fósforo

El fosfato, como se señaló anteriormente, se encuentra en un 85% en forma libre en el plasma y sólo un 15% unido a proteínas. Con-

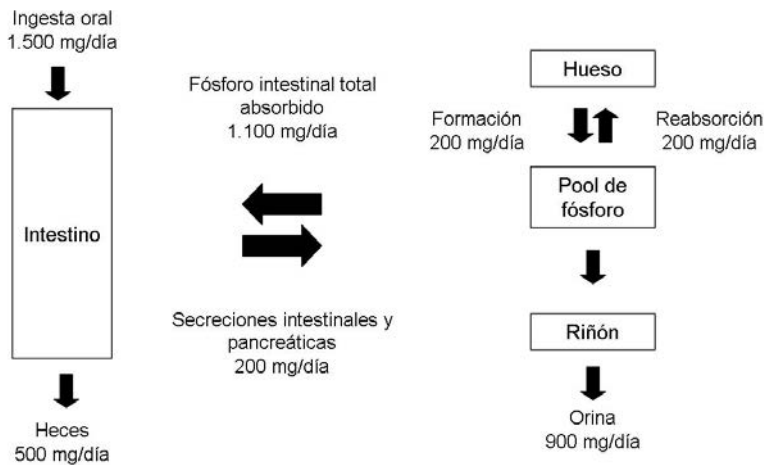


Figura 11.1: Aspectos cuantitativos de la absorción de fósforo.

secuentemente la filtración glomerular del fosfato encuentra muy poca restricción y, de esa forma, se filtra prácticamente todo. Este mecanismo de filtración es no saturable debido a que no requiere de ninguna estructura intermedia para ser sometido a dicho proceso. De esta manera, la concentración de fósforo en el líquido de la cápsula de Bowman y de los segmentos iniciales del túbulo contorneado proximal (TCP) es prácticamente igual a la del plasma. Bajo condiciones fisiológicas y una dieta normal, la mayoría del fósforo filtrado es reabsorbido en el TCP (55-75%) y en la porción recta del mismo segmento (10-20%). Una fracción de la carga del fósforo filtrado también es reabsorbida en segmentos distales del nefrón. En el túbulo contorneado distal (TCD) se reabsorben alrededor de un 5-10%, en el túbulo colector cortical (TCC) un 2-5% y en el túbulo colector medular (TCM) menos del 1%.

El proceso de reabsorción de fosfato implica la presencia de varios transportadores localizados tanto en la membrana luminal como en la basolateral (Figura 11.2). El transporte de fosfato desde el lumen tubular hacia el LIC de la célula epitelial tubular depende del gradiente de Na^+ y es posibilitado por la existencia de cotransportador $\text{Na}^+ - \text{P}_i$ (sodio-fósforo inorgánico) localizado en el borde en cepillo de

la célula. Este mecanismo es el paso limitante del proceso reabsortivo. El gradiente de Na^+ necesario para la reabsorción de fosfato es asegurado por la presencia de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPasa}$ presente en la membrana basolateral. Este mecanismo de transporte activo primario transloca Na^+ desde el LIC hacia el intersticio en contra de gradiente de concentración, generando y manteniendo una concentración intracelular de Na^+ baja necesaria para crear el gradiente mencionado. El cotransporte $\text{Na}^+ - \text{P}_i$ es sumamente sensible a los cambios de pH, se ha constatado un incremento de la actividad de 10 a 20 veces cuando el pH se incrementa de 6 a 8,5. Esta característica refleja el transporte preferencial de la forma bivalente de fosfato como así también la acción de los protones sobre el transporte. En base a la capacidad y afinidad del sistema de transporte $\text{Na}^+ - \text{P}_i$ han podido identificarse dos tipos: 1) uno de alta capacidad y baja afinidad localizado en la porción convoluta del TCP y responsable de la mayoría de la carga reabsorbida por el TCP y 2) otro de baja capacidad y alta afinidad localizado tanto en la porción convoluta como en la recta del TCP y es responsable de la reabsorción parcial del fosfato residual. La particular disposición de dos sistemas de transportes secuenciales posibilita una alta efectividad en la reabsorción de fosfato.

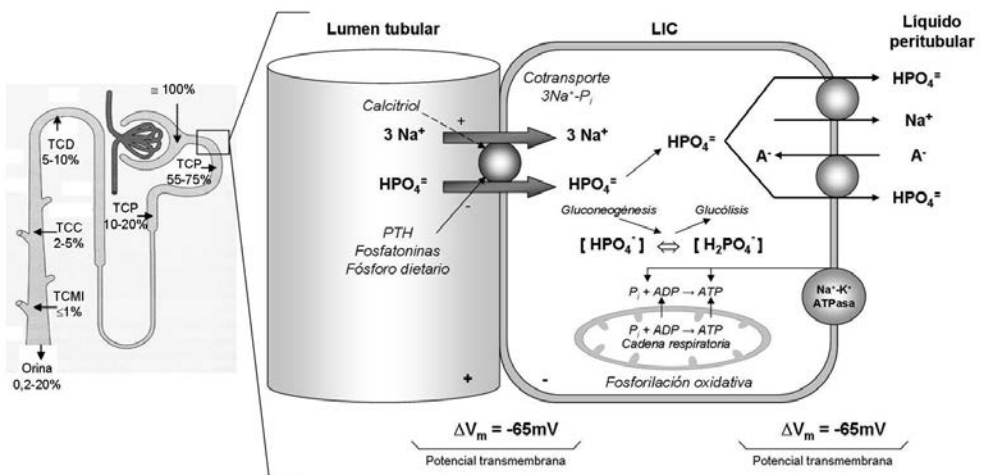


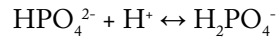
Figura 11.2: Modelo celular donde se esquematiza los mecanismos involucrados en la reabsorción de fosfato. TCP: túbulo contorneado proximal, TCD: túbulo contorneado distal; TCC: túbulo colector cortical; TCM: túbulo colector medular interno; PTH: hormona paratiroidea; LIC: líquido intracelular. A: aniones.

Hasta la fecha han podido ser identificado tres sistemas de cotransportadores Na⁺- P_i no relacionados denominados tipo I, II y III.

- El cotransportador Na⁺- P_i tipo I (Npt1) se encuentra localizado en el ribete en cepillo de la célula epitelial del TCP y estaría involucrado en el transporte de cloro y aniones orgánicos.
- El cotransportador Na⁺- P_i tipo II (Npt2) consta de 3 subvariedades (IIa, IIb y IIc) y se encuentran localizados en epitelios con funciones absorptivas y/o reabsorptivas. En el riñón solo se identifica la variedad IIa, en tanto que la variedad IIb se encuentra expresado en los alvéolos e intestino delgado. El Npt2 tipo IIa internaliza electrogénicamente fosfato junto con Na⁺ con una estequiometría 1 HPO₄²⁻:3 Na⁺, siendo el mecanismo determinante más importante de este tipo de transporte.
- El cotransportador Na⁺- P_i tipo III (Npt3) no se ha podido identificar en humanos hasta la fecha.

Una vez internalizado el fosfato a la célula tubular actúa en dos procesos biológicos de jerarquía: la síntesis de ATP y la regulación del pH intracelular. El P_i ingresa al interior de la mitocondria y a nivel de la membrana interna de la misma participa en la cadena respiratoria para sintetizar ATP a partir del

adenosin-di-fosfato (ADP) mediante fosforilación oxidativa. El fosfato reabsorbido se encuentra en forma de fosfato monoácido (HPO₄²⁻) y, por ende, se comporta como una base débil. Así, ante disminución del pH celular, el HPO₄²⁻ puede captar H⁺ para formar fosfato diácido (H₂PO₄⁻) y amortiguar el incremento de la acidez. Esta reacción descrita es bidireccional, confiriendo de esta manera gran importancia biológica como mezcla reguladora.



La salida de fosfato de la célula se realiza a través de la membrana basolateral por dos mecanismos de transporte. Un cotransporte HPO₄²⁻ / Na⁺ y un contratransporte HPO₄²⁻ / anión (A⁻). Ambos se caracterizan por tener una relación 1:1 y ser electroneutros.

Factores reguladores del metabolismo del fósforo

Existen numerosos factores involucrados en el metabolismo del fósforo (Tabla 11.1) si bien las variables más estudiadas son la PTH, la 1α25(OH)₂D₃ (calcitriol) y la ingesta de fósforo. Estudios relativamente recientes han identificado nuevos factores implicados en la

Tabla 11.1: Factores involucrados en la regulación del metabolismo del fósforo. FGF-23: factor de crecimiento fibroblástico 23 (fibroblast growth factor 23), sFRP-4: proteína 4 secretada relacionada a la proteína G2 (secreted frizzled related protein - 4), MEPE: fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (matrix extracellular phosphoglycoprotein), FGF-7: factor de crecimiento fibroblástico 7 (fibroblast growth factor 7). Para mayor detalle véase el texto.

<i>Disminución del transporte</i>	<i>Incremento del transporte</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Dieta rica en fósforo • Hormona paratiroidea (PTH) • Fosfatonas: FGF-23, sFRP-4, MEPE, FGF-7 • Expansión volumétrica • Glucocorticoides • Acidosis metabólica crónica • Acidosis respiratoria aguda • Edad • Calcitonina • Péptido natriurético atrial (PNA) • Ayuno • Hipokalemia • Hipocalcemia • Diuréticos • Dopamina 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta deficitaria en fósforo • 1α,25(OH)₂D₃ (calcitriol) • Paratiroidectomía • Hormona del crecimiento • Insulina • Hormonas tiroideas • Alcalosis metabólica crónica • Dieta rica en calcio • Dieta rica en potasio • Serotonina

regulación del metabolismo del fósforo y su homeostasis denominados “fosfatóninas”. Entre ellas se encuentran el factor de crecimiento fibroblástico 23 (fibroblast growth factor 23 [FGF-23]), la proteína 4 secretada relacionada a la proteína G₂ (secreted frizzled related protein - 4 [sFRP-4]), la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (matrix extracellular phosphoglycoprotein [MEPE]) y el FGF-7.

Hormona paratiroidea y calcitriol

A nivel renal, el Npt2 tipo IIa, se encuentra regulado por dos tipos de mecanismos: rápidos y lentos. Los mecanismos regulatorios rápidos se encuentran constituidos por la parathormona (PTH), la ingesta dietaria de fósforo y otras hormonas peptídicas, en tanto los mecanismos regulatorios lentos están conformados por las demandas de fosfato por el crecimiento y desarrollo. A nivel intestinal, el Ntp2 tipo IIb, se encuentra solo bajo regulación de mecanismos lentos relacionados al aporte dietario de fósforo y/o de calcitriol.

Las concentraciones de PTH y de calcitriol son reguladas por la concentración de fosfato sérico. Existe evidencia que la disminución de la ingesta de fosfato o la disminución de la acción de PTH ocasiona “up-regulation” del Npt2 tipo IIa del ribete en cepillo de las células del TCP. La mayor y rápida expresión de dicho transportador ocurre de manera independiente de la síntesis de nuevos transportadores, lo que sugiere una translocación de receptores preformados mediante acción del citoesqueleto apical. En condiciones de un incremento de la carga de fosfato o de la acción de la PTH, el receptor Ntp2 tipo IIa se internaliza a través de hendiduras existentes entre las microvellosidades alojándose en vesículas endocíticas. La formación de dichas vesículas membranosas es posible debido a la acción conjunta de la proteína adaptadora 2 y la claritina; posteriormente los transportadores contenidos en ellas son degradados por acción enzimática liposomal. Así, debido a su efecto fosfatúrico, la PTH disminuye la retención global de fosfato en tanto que el calcitriol incrementa la retención de fosfato secundariamente al aumento de la reabsorción tanto renal como intestinal. La PTH posee dos efectos

opuestos: incremento de la excreción urinaria de fosfato y al mismo tiempo incrementa la síntesis de calcitriol por estimulación de la actividad de la enzima renal 1 α -hidroxilasa. A su vez, el calcitriol incrementa la reabsorción de fósforo tanto renal como intestinal. Contrariamente, las fosfatóninas incrementan la excreción renal de fosfato e inhibe la actividad de la 1 α -hidroxilasa disminuyen en última instancia la retención de fósforo.

Niveles dietarios de fosfato

Otra variable de trascendental importancia en la regulación del metabolismo del fósforo es la ingesta dietaria (Figura 11.3). La disminución de la ingesta de fósforo conduce a una hipofosfatemia junto a incremento del calcio ionizado, disminución de la secreción de PTH y subsecuente disminución de la excreción urinaria de fosfato con normalización de la fosfatemia. Simultáneamente, mediante mecanismos independientes de la acción de la PTH, se incrementa la actividad de la 25-hidroxi-vitamina D-1 α -hidroxilasa renal, aumento de la síntesis de calcitriol e incremento de la absorción intestinal y renal de fósforo. Contrariamente, con una elevada ingesta de fósforo se produce una disminución del calcio iónico, incremento de la liberación de PTH, inhibición de la actividad de la 25-hidroxi-vitamina D-1 α -hidroxilasa renal y reducción de la concentración sérica de calcitriol, todo lo cual reduce la absorción renal e intestinal de fósforo.

Fosfatóninas

Durante muchos años se creyó que la homeostasis del fósforo era llevada a cabo por las hormonas calciotrópicas típicas representadas por la PTH y el calcitriol. Sin embargo, en los últimos años, un importante número de trabajos ha demostrado la existencia de una nueva clase de hormonas y/o factores proteicos cuya acción primaria la ejercen en la regulación del metabolismo del fósforo. Por estos motivos se ha denominado a estos factores con el término de “fosfatóninas” en alusión directa a la actividad regulatoria que poseen sobre la homeostasis del fósforo.

Las fosfatóninas agrupan a la familia de los factores de crecimiento fibroblástico (FGF), cuyo miembro más estudiado de los 22 exis-

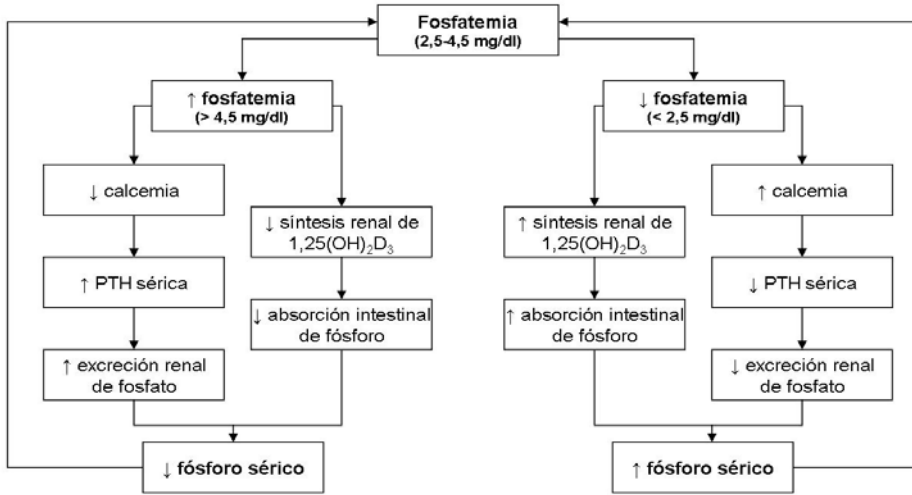


Figura 11.3: Mecanismos clásicos por los cuales la ingesta de fósforo influye en la regulación de su homeostasis.

tentes es el FGF-23 y en menor medida el FGF-7, la proteína 4 secretada relacionada a la proteína G_2 (secreted frizzled related protein - 4 [sFRP-4]) y la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (matrix extracellular phosphoglycoprotein [MEPE]).

La fosfatonina mejor caracterizada es el FGF-23. El FGF-23 es un gen descubierto en el año 2000, que se encuentra localizado en el cromosoma 12p13 que codifica una proteína secretable constituida por 250 aminoácidos. Esta hormona es trascendente en el control del metabolismo del fósforo cuya acción la ejerce en el intestino, el hueso y el riñón. Su presencia fue descubierta a nivel del núcleo cerebral talámico-ventrolateral y se ha demostrado que su principal expresión es predominantemente en los osteocitos, expresión que aumenta dramáticamente en los casos de hipofosfemia y en los que presentan insuficiencia renal crónica. Dicho descubrimiento fue realizado a partir del conocimiento de las funciones de los osteocitos y posee la propiedad de activar el receptor del factor de crecimiento fibroblástico tipo 1 (fibroblast growth factor receptor 1 - FGFR1) localizado en la membrana plasmática. La acción del FGF-23 solo puede ser llevada a cabo en presencia de un cofactor denominado Klotho.

El gen Klotho fue descubierto en el año 1996 en ratones que presentaban inhibición de dicho gen y envejecimiento prematuro. El término Klotho significa "Ruleta" y en la mitología griega se refiere a la hija menor de Zeus y Temis, una de las tres Parcas o Moiras que presidían el destino del ser humano; Klotho fue responsable de hilar con una rueca el hilo de la vida. En alusión a esto se ha denominado Klotho al gen relacionado con el retraso del envejecimiento. El gen Klotho se encuentra localizado en el cromosoma 13q12 y la transcripción del mismo origina una proteína transmembrana de 1012 aminoácidos y una proteína secretable de 549 aminoácidos. La expresión de este gen es muy amplia en el organismo, pero su mayor expresión es en el riñón, a nivel de las células tubulares distales.

La proteína Klotho y el FGF-23 poseen una vía de transducción de señales en común y Klotho constituye un coreceptor obligatorio del FGF-23. Las concentraciones plasmáticas normales del FGF-23 no son lo suficientemente altas para activar su receptor (FGFR1) y generar una respuesta dada; la presencia de Klotho incrementa significativamente la afinidad del FGFR1 al FGF-23 y permite generar una respuesta adecuada con concentraciones fisiológicas de FGF-23. Los efectos del Klotho involucran

acciones sobre 3 vías de señalización: 1) vía de señalización Wnt (contracción del inglés Wingless e Int, los primeros genes identificados que codifican estas proteínas), 2) la vía de señalización insulina/factor de crecimiento insulino-similar (IGF1) y 3) la señalización secundaria a la activación del FGFR1 mediada por FGF-23. Es importante destacar que el FGFR1 es un receptor común para todos los FGF existentes, pero la presencia de Klotho lo transforma en un receptor específico para FGF-23.

Tanto el FGF-23 como Klotho se encuentran sometidos a mecanismos específicos de regulación. La vitamina D incrementa la expresión de FGF-23; ésta vitamina unida a su receptor nuclear se asocia por enlaces no covalentes al receptor X retinoides (RXR), proceso conocido como heterodimerización. Este heterodímero se une al promotor del gen FGF-23 induciendo la respectiva transcripción. Otra variable que induce una mayor expresión del FGF-23 es el incremento de los niveles plasmáticos de fosfato. Los mecanismos reguladores de Klotho no se han dilucidado completamente; se ha comprobado un incremento de su expresión tras la administración de vitamina D y ante la disminución del calcio extracelular. La disminución de su expresión se ha relacionado con el aumento de los niveles séricos de angiotensina II y el incremento del estrés oxidativo y ha sido vinculada con determinadas entidades patológicas, en particular con la insuficiencia renal crónica.

Eje endócrino hueso-riñón-paratiroides

En la actualidad, la regulación del metabolismo del fósforo, se concibe como un conjunto de mecanismos interactuantes entre sí en donde participan las “hormonas clásicas” PTH y vitamina D y las “nuevas hormonas” FGF-23 y Klotho. Todas estas moléculas controlan el metabolismo de este ión mediante sistemas de retroalimentación negativa sobre el eje endócrino hueso-riñón-paratiroides (Figura 11.4).

La elevación de la fosfatemia y de los niveles séricos de vitamina D incrementan la síntesis de FGF-23 en el osteocito.

Los osteocitos son células embebidas en matriz ósea y comprenden el 95% de las células

óseas (menos del 5% son osteoblastos y el 1% son osteoclastos). Los osteocitos, contrariamente a otras células del organismo, permanecen décadas en la matriz ósea.

Si bien la función de los osteocitos siempre fue considerada como reguladores de la actividad de osteoblastos y osteoclastos, reflejo de las respuestas producidas por alteraciones mecánicas, en la actualidad se demostró la presencia de funciones secretorias con influencia en otros órganos además del hueso. Los osteocitos cumplen un rol como órganos endocrinos a través de la secreción, síntesis y regulación del FGF23 y la biomineralización a través de genes reguladores del metabolismo del fósforo como las endopeptidasas ligados al cromosoma X (PHEX), la proteína 1 de la matriz de la dentina (dentin matrix protein-1 ó DMP-1) y la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular (MEPE), todas con alta expresión en los osteocitos. PHEX es una metaloendoproteínasa con función desconocida pero con clara influencia sobre el metabolismo del fósforo y la mineralización ósea, la DMP1 es esencial para la mineralización y ambos se expresan precozmente en los osteocitos. En ausencia de la función de DMP1 o PHEX, el FGF23 se eleva dramáticamente tanto en osteocitos como en la circulación con aumento de la fosfatemia, hipofosfatemia y raquitismo. No se conoce el mecanismo por el cual DMP1 y PHEX regulan la función del FGF-23 pero se especula que los efectos inhibitorios son mediados por el receptor de FGF-23 (FGFR) de los osteocitos.

La acción de FGF-23 es dicotómica ya que estimula tanto al riñón como a la glándula paratiroides. En dichos órganos blancos, mediante estimulación del FGFR1, genera los respectivos procesos de señalización intracelular. Esta activación se produce solo en presencia de la proteína Klotho, la cual incrementa la sensibilidad del FGFR1 a la estimulación por el FGF-23.

El mecanismo de acción renal comprende dos eventos:

- Disminución de la expresión de los cotransportadores $\text{Na}^+ \text{P}_i$ tipos IIa en la membrana apical del túbulo proximal generando menor reabsorción de fosfato, inducción de fosfatemia e hipofosfatemia

- Reducción de la síntesis de vitamina D. Este efecto es llevado a cabo mediante dos mecanismos:
 - Disminución de la actividad de la 1- α hidroxilasa (mediante supresión de la expresión del gen *Cyp27b1*) la cual convierte la forma inactiva de vitamina D en vitamina D activa.
 - Incremento de la actividad de la 24-hidroxilasa (mediante aumento de la expresión del gen *Cyp24*) la cual inactiva la vitamina D.

Todas estas acciones conjuntas conducen a la generación de hipofosfatemia.

A nivel de la glándula paratiroides, la activación del FGFR1 en presencia de Klotho inhibe la síntesis de PTH. Esta acción disminuye la estimulación del gen *Cyp27b1* en acción sinérgica a la estimulación del FGFR1 y, consecuentemente disminuye la síntesis de vitamina D con inducción de hipofosfatemia.

El descenso de la fosfatemia, provocado en forma simultánea por estimulación renal y paratiroidea, inhibe la síntesis de FGF-23 en el osteocito constituyendo de esta forma el feedback negativo regulatorio del metabolismo del fosfato.

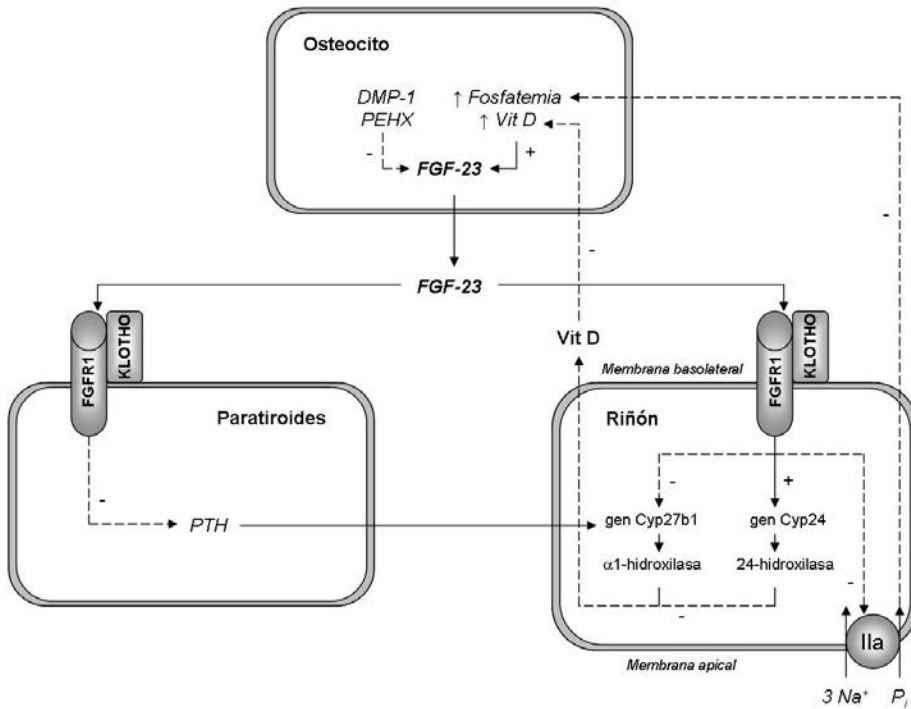


Figura 11.4: Modelo propuesto para explicar la regulación del metabolismo del fósforo en base al eje endocrino hueso-riñón-paratiroides. El osteocito regula la producción de FGF-23 mediante componentes inhibitorios (*DMP-1* y *PEHX*) y estimulatorios (incremento de la fosfatemia y de la vitamina D). La acción del FGF-23 a nivel renal culmina con inhibición de la síntesis de vitamina D y disminución de la reabsorción de fósforo. A nivel de la glándula paratiroides, el FGF-23 inhibe la PTH, acción que disminuye la estimulación de la expresión de *Cyp27b1* a nivel renal y disminución subsecuente de la vitamina D. De esta manera, la disminución de la vitamina D y de la fosfatemia constituyen la retroalimentación negativa iniciada con incremento inicial de ambos compuestos.

Bibliografía

1. Adams J Ren S Liu PT et al. Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial response. *J Immunol.* 2008;182:4289-4295
2. Adams JS Hewison M. Unexpected actions of vitamin D, new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008; 4:80-90
3. Agus ZS: Phosphate metabolism. In *UpToDate, Inc.*. Edited by Burton D. Rose, 2014.
4. Bacchetta J Salusky I Cochat P. Uric acid and IGF1 as possible determinants of FGF23 metabolism in children with normal renal function. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1131-38
5. Bacchetta J Salusky I Hewison M. Beyond mineral metabolism, is there an interplay between FGF23 and vitamin D in innate immunity?. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:577-582
6. Batsepe-M Juner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanism of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9:171-180
7. Berndt Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2007;69:341-359
8. Berndt TJ, Knox FG: Renal regulation of phosphate excretion. In *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*, edn 2. Edited by Seldin DW, Giebisch G. New York: Raven Press; 1992.
9. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Min Res.* 2011;26:229-238
10. Econs MMC Enery. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets /osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:674-682
11. Gattineni J Baum M. Regulation of phosphate transport by FGF23. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:591-601
12. Geller J Khosravi A Kelly M. Cinacalcet in the management of tumor induced osteomalacia. *J Bone Miner Res.* 2007;22:9319-937
13. Gutierrez O Wolf M Taylor E. FGF23 cardiovascular disease risk factors and phosphorus intake in the health professionals follow up study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2871-2878
14. Hruska K, Gupta A: Disorders of phosphate homeostasis. In *Metabolic Bone Disease*, edn 3. Edited by Avioli LV, SM Krane. New York: Academic Press; 1998.
15. Hruska KA, Slatopolsky E: Disorders of phosphorus, calcium, and magnesium metabolism. In *Diseases of the Kidney*, edn 6. Edited by Schrier RW, Gottschalk CW. Boston: Little and Brown; 1997.
16. Ichikawa S Imel E Kreiter M. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. 2007;117:2692-2701
17. IX J Shlipak M Wassel C. FGF23 and early decrement in kidney function :the heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:993-997
18. Kempson SA, Löttscher M, Kaissling B, et al.: Effect of parathyroid hormone on phosphate transporter mRNA and protein in rat renal proximal tubules. *Am J Physiol* 1995, 268:F784-F791.
19. Knochel JP, Agarwal R: Hypophosphatemia and hyperphosphatemia. In *The Kidney*, edn 5. Edited by Brenner BM. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
20. Kuro O M. Overview of the FGF23 Klotho axis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:583-590
21. Kurosu H Yamamoto M Clark JD. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005;309:1829-1833
22. Larson T Yu X Davis S. A novel recessive mutation in in FGF23 cause familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;90:2424-2427
23. Levi M, Baird B, Wilson P: Cholesterol modulates rat renal brush border membrane phosphate transport. *J Clin Invest* 1990, 85:231-237.
24. Levi M, Cronin RE, Knochel JP: Disorders of phosphate and magnesium metabolism. In *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Edited by Coe FL, Favus MJ. New York: Raven Press; 1992.
25. Levi M, Kempson, SA, Löttscher M, et al.: Molecular regulation of renal phosphate transport. *J Membrane Biol* 1996, 154:1-9.
26. Levi M, Knochel JP: The management of disorders of phosphate metabolism. In *Therapy of Renal Diseases and Related Disorders*. Edited by Massry SG, Suki WN. Boston, Martinus Nijhoff; 1990.
27. Levi M, Löttscher M, Sorribas V, et al.: Cellular mechanisms of acute and chronic adaptation of rat renal phosphate transporter to alterations in dietary phosphate. *Am J Physiol* 1994, 267:F900-F908.
28. Levi M, Shayman J, Abe A, et al.: Dexamethasone modulates rat renal brush border membrane phosphate transporter mRNA and protein abundance and glycosphingolipid composition. *J Clin Invest* 1995,96:207-216.
29. Löttscher M, Biber J, Murer H, et al.: Role of microtubules in the rapid upregulation of rat renal proximal tubular Na-Pi cotransport following dietary P restriction. *J Clin Invest* 1997, 99:1302-1312.
30. Martin A Liu S David A et al. Bone proteins PHEX and DMP1 regulate Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling. *FASEB J.* 2011;25:2551-2562
31. Murer H, Biber J: Renal tubular phosphate transport: cellular mechanisms. In *The Kidney: Physiology and*

Pathophysiology, edn 2. Edited by Seldin DW, Giebisch G. New York: Raven Press; 1997.

32. Nampel A Hashimoto J Hayashida H et al. Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE) is highly expressed in osteocytes in human bone. *J Bone Miner Metab.* 2004;22:176-184
33. Pinggera WF, Popovtzer MM: Uremic osteodystrophy: the therapeutic consequences of effective control of serum phosphorus. *JAMA* 1972,222:1640-1642.
34. Popovtzer M, Knochel JP, Kumar R: Disorders of calcium, phosphorus, vitamin D, and parathyroid hormone activity. In *Renal Electrolyte Disorders*, edn 5. Edited by Schrier RW. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
35. Shimada T Haseguawa H Yamasaky Y Muto T et al. FGF23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Min Res.* 2004;19:429-435
36. Suki WN, Rouse D: Renal Transport of calcium, magnesium, and phosphate. In *The Kidney*, edn 5. Edited by Brenner BM. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
37. Urakawa I Yamasaky Y Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 *Nature.* 2006;444:770.774
38. Yamamoto T Imanishi Y Kinoshita E. The role of FGF23 in hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D en patients with Mc Cune Albright Syndrome. *J Bone Miner Metab.* 2005;23:231-237
39. Yamashita T Yoshioka M Itoh N. Identification of a novel fibroblastic growth factor, FGF23 preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys. Res Commun.* 2000;277:494-498

Metabolismo del magnesio y su regulación

12

Conde H.

Introducción

El magnesio (Mg^{2+}) es un elemento de la naturaleza que ocupa el número 12 en la tabla periódica; químicamente es un metal, posee un peso molecular de 24.305 Dalton y eléctricamente se comporta como un catión bivalente.

Dentro de los componentes orgánicos y de la ingesta diaria, representa una muy pequeña cantidad si se lo compara con los nutrientes básicos o macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas). El organismo humano contiene un 6 % de su peso en minerales en forma de “cenizas” al someterse a combustión, de ahí que hacia finales del siglo XIX, estos elementos se empezaran a conocer y a valorar integrando un grupo denominado comúnmente “elementos traza”, “oligoelementos” o “micronutrientes”. Si bien son escasos en cuanto a cantidad relativa, son indispensables como “materiales de construcción” del organismo, solutos de los líquidos

corporales y reguladores de procesos bioquímicos. El magnesio comparte esta categoría junto al azufre, cinc, cobalto, cobre, hierro, cromo, flúor, yodo, manganeso y selenio.

Ocupa el cuarto lugar entre los cationes del organismo, luego del calcio, sodio y potasio en ese orden. Dentro de la célula es el segundo catión luego del potasio, representando una sexta parte de este. El estudio y reconocimiento del magnesio en la fisiología humana ha sido relativamente reciente si se lo compara con el de los otros iones, por eso ha sido considerado en alguna oportunidad como “el ion olvidado”. La equivalencia entre sus unidades de medida es la siguiente: $1 \text{ mmol} = 2 \text{ mEq} = 24 \text{ mg}$.

Como nutriente, el organismo necesita incorporarlo en una cantidad mínima obligatoria, siendo esta de unos 3,6 a 4,2 mg/kg/diarios. La ingesta habitual es de unos 300 a 360 mg por día. Factores como edad, sexo y situaciones fisiológicas especiales modifican la necesidad de su aporte (Tabla 12.1)

Tabla 12.1: Requerimiento diario de magnesio en diferentes grupos etáreos y en base a necesidades especiales.

Grupo	Necesidad diaria de Mg ²⁺
Lactantes	
0-6 meses	30
7-12 meses	75
Niños	
1-3 años	80
4-8 años	130
VARONES	
9-13 años	240
14-18 años	410
19-30 años	400
31-50 años	420
51-70 años	420
>70 años	420
Mujeres	
9-13 años	240
14-18 años	360
19-30 años	310
31-50 años	320
51-70 años	320
>70 años	320
Embarazo	
≤18 años	400
19-30 años	350
31-50 años	360
Lactancia	
≤18 años	360
19-30 años	310
31-50 años	320

Distribución corporal

El cuerpo contiene en promedio 24 gramos (1 mol) de magnesio total, el rango descrito se encuentra entre 21 y 28 gramos. Más del 99 % se localiza en hueso, músculo y tejidos blandos.

Antes de contar con métodos más precisos de medición se podía decir a grandes rasgos (y desestimando el contenido sanguíneo) que la mitad del magnesio se encontraba en el hueso y el resto en músculo estriado y tejidos blandos en partes iguales. Con los actuales recursos como la emisión espectroscópica o la espectroscopía de absorción atómica, se puede determinar de mejor forma el magnesio corporal total y su distribución en los diferentes compartimentos (Tabla 12.2): 53 % se encuentra formando compuestos en el hueso, siendo sólo un tercio de este magnesio óseo intercambiable con el plasma; un 27 % en músculo estriado y un 19,2 % en tejidos blandos (hígado y sistema nervioso fundamentalmente), siempre predominantemente en situación intracelular. Del resto, un 0,5 % dentro de los eritrocitos y 0,3 % disuelto en el plasma.

En el líquido extracelular (LEC) clásicamente se describió la siguiente distribución: 60 % en forma ionizada; 33 % ligado a proteínas y 7 % formando complejos. Con nuevos métodos como el de ión selectivo, espectroscopía de absorción atómica y ultrafiltración, esos porcentajes se han modificado algo: 67 % en forma ionizada; 19 % ligado a proteínas y 14 % formando complejos (estos últimos en uniones débiles con fosfato, citrato, oxalato y bicarbonato).

El valor sérico normal es de 1,7 a 2,1 mg/dl (0,7 a 0,9 mmol/l. ó 1,4 a 1,8 mEq/l), al usar diferentes técnicas de medida, los valores de referencia suelen variar algo de acuerdo al laboratorio donde se realice la medición. Como se trata de un elemento esencialmente intracelular, su concentración plasmática (0,3 % del total) no refleja fielmente su contenido corporal. Además, al momento actual la mayoría de las determinaciones clínicas del magnesio sé-

Tabla 12.2: Distribución corporal del magnesio. (*) intracelular

Ubicación	Estado
Hueso 53 %	Componente del mineral óseo
Músculo 27 % (*)	<ul style="list-style-type: none"> • 97 – 99 % ligado a componentes orgánicos y dentro de organelas • 1 – 3 % libre ionizado en el citosol
Tejidos blandos 19,2 % (*)	
Eritrocitos 0,5 %	
Suero 0,3 %	<ul style="list-style-type: none"> • 67 % libre ionizado • 19 % ligado a proteínas • 14 % formando complejos

rico reflejan su concentración plasmática total, sin distinción entre las sub fracciones; de éstas, sólo el ionizado tiene interés en los procesos bioquímicos y en la excitabilidad del nervio y del músculo. Factores como el equilibrio ácido base y el nivel de proteinemia alteran, igual que en el caso del calcio, la relación entre la fracción libre y la ligada.

Puede por lo tanto existir déficit del mineral con cifras plasmáticas normales, se describe que puede necesitarse una caída del 70 % del contenido corporal total antes de verificarse disminución en su valor plasmático. El caso contrario también es válido, pudiendo existir hipermagnesemia con depósitos deficientes, situación que se da, por ejemplo, ante el deterioro severo de la función renal. La medición del magnesio intracelular ha sido hasta hace poco tiempo un recurso del laboratorio experimental. En la práctica clínica, se está imponiendo en forma creciente la medición del magnesio en los eritrocitos como intento de estimar con más exactitud los depósitos corporales, aunque existen informes en los que no se encontró correlación entre estos valores y los hallados en células musculares. Los valores de referencia rondan entre 2,05 y 2,60 mmol/l.

A nivel intracelular se da una semejanza muy interesante con la distribución corporal total. La gran mayoría del contenido se encuentra ligado a proteínas estructurales, enzimas, citratos, ácidos nucleicos y dentro de organelas como el retículo endoplásmico y mitocondrias. Solo una ínfima fracción (1 a 3 %) se halla libre en el líquido intracelular (LIC), lo que representa de 0,5 a 1,0 mmol. La concentración citosólica ionizada se encuentra finamente regulada en un proceso continuo de unión y escisión con los compuestos antes nombrados y de circulación entre las organelas y el citosol (Figura 12.1).

El contenido en Mg^{2+} de una célula puede variar de 5 a 20 mmol, dependiendo del tipo de tejido, siendo el miocito estriado (esquelético y cardíaco) el tipo celular que contiene más cantidad. Su distribución dentro de la célula es heterogénea encontrándose más concentrado en las zonas perinucleares. Su rol en la síntesis proteica, como se verá más adelante, puede explicar en parte esta distribución preferencial.

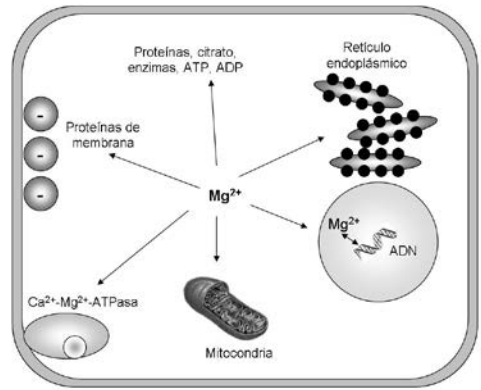


Figura 12.1: Distribución intracelular del magnesio. Para mayor descripción léase el texto.

La cinética del magnesio dentro de la célula es muy compleja y conocida solo en parte. Su estudio se puede realizar con técnicas especiales como la espectrometría de microfluorescencia entre otras, disponibles generalmente en el laboratorio experimental y muy poco en la práctica clínica.

La concentración de magnesio (libre) en el LEC es ligeramente superior a la del LIC (0,7 - 1,2 mmol/l y 0,5 mmol/l respectivamente), por lo que la entrada a la célula es pasiva a favor de gradiente, luego es compensada por una extrusión activa contra gradiente al LEC.

El pasaje desde el LEC al LIC se puede producir entonces por caída en su concentración citosólica como forma libre (en ese caso el pasaje se produce a favor de gradiente), por la activación de receptores muscarínicos o de vasopresina, los cuales actúan modificando la cantidad de AMPc y/o a través de otro segundo mensajero como el diacilglicerol (DAG) que activa una proteinkinasa. El inositol 1-4-5 trifosfato (IP3) puede producir pasaje de Mg^{2+} al citosol desde el retículo endoplásmico.

Desde la mitocondria se expulsa Mg^{2+} al citosol a través de una enzima de la membrana mitocondrial (translocasa) que consume una molécula de ATP por cada molécula de magnesio transportado y es estimulada por el adenosin monofosfato cíclico (AMPc), producto de la escisión del adenosin trifosfato por parte de la enzima adenilato ciclasa luego de estimularse los receptores beta adrenérgicos.

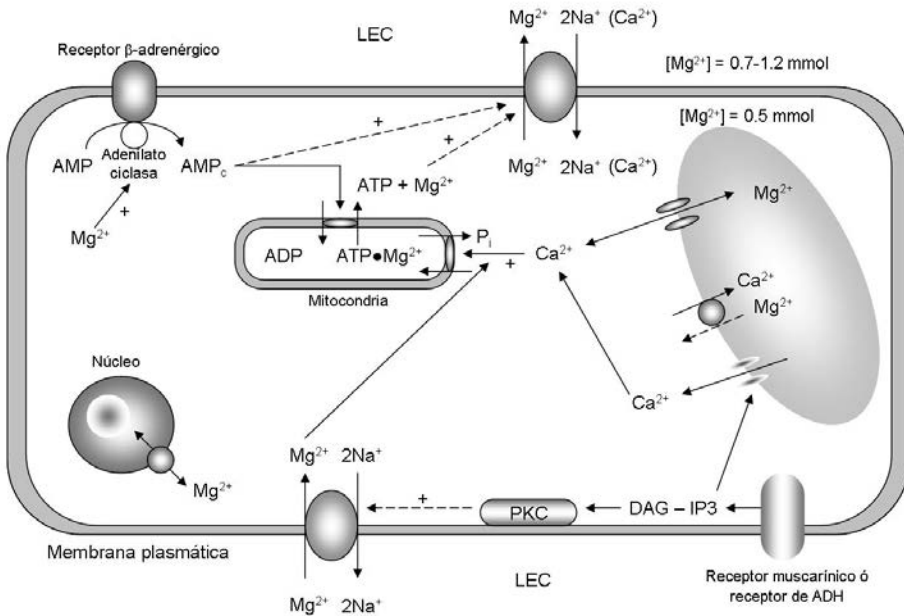


Figura 12.2: Regulación intracelular del magnesio. Para detalles refiérase al texto. LEC: líquido extracelular, PKC: creatinquinasa C, DAG: diacilglicerol, IP3: inositol-tri-fosfato.

Este aumento relativo en el Mg^{2+} libre se compensa con su salida al LEC probablemente a través de un intercambiador de cationes de la membrana celular. Se postula que este último funcionaría mediante un contratransporte $2Na^{+}/Mg^{2+}$ y puede ser activado por el Mg^{2+} libre como por el AMP_c. Otro mecanismo propuesto es el que produciría su entrada al retículo endoplásmico en intercambio con calcio (Figura 12.2).

Rol fisiológico

Generalmente, incluso desde el saber no científico, se vincula al magnesio con “la energía” del organismo. Si bien esto es cierto, no es el único rol que desempeña, ya que también cumple funciones estructurales. El magnesio es por lo tanto un elemento ubicuo en la estructura y función celular.

Es sustrato y cofactor necesario de más de 300 importantes enzimas como las que hidrolizan y transfieren grupos fosfato, reacciones que requieren energía obtenida de la escisión del adenosin trifosfato (ATP). Tal es el caso de la adenosin trifosfatasa (ATPasa) de la membrana

celular externa que intercambia sodio (Na^{+}) por potasio (K^{+}), llamada por esto $Na^{+}-K^{+}-ATPasa$. Se deduce la vital importancia del magnesio como cofactor, ya que la $Na^{+}-K^{+}-ATPasa$ mediante transporte en contra de gradiente mantiene la asimetría iónica necesaria para la integridad estructural y funcional de la célula. Este gradiente mantiene la diferencia de potencial eléctrico necesario para la despolarización en los tejidos excitables como el nervio y el músculo. La disfunción de esta enzima conduce a la entrada a favor de gradiente del sodio, predominante en el LEC, y con él el arrastre de agua conduciendo al aumento de volumen o edema celular (uno de los principales mecanismos de lesión y posterior muerte celular, vía final común de casi todas las noxas). En el caso de los tejidos excitables, la disfunción de la $Na^{+}-K^{+}-ATPasa$ produce un potencial de membrana “menos negativo” disminuyendo anormalmente el umbral para la despolarización.

Otras ATPasas dependientes de magnesio son la $Mg^{2+}/HCO_3^{-}/ATPasa$ y la $Ca^{2+}/Mg^{2+}/ATPasa$ que intervienen en el transporte de protones y calcio respectivamente.

El magnesio participa en la transducción de señales: las hormonas que ejercen su acción ligándose a un receptor de membrana, necesitan luego un “segundo mensajero” intracelular para desencadenar sus acciones características. La generación de segundos mensajeros se produce a través de enzimas que necesitan magnesio como cofactor como las ATPasas, fosfatasas, fosforilasas, fosfolipasas, adenilciclase y guanilato ciclase. Tales procesos requieren energía proveniente del ATP, el magnesio neutraliza la carga negativa del ATP facilitando su unión a las enzimas correspondientes y a su vez cataliza la hidrólisis de los enlaces terminales del ATP (el segundo y fundamentalmente el tercero) liberándose la energía necesaria para las reacciones.

En el metabolismo intermedio de los alimentos interviene activando enzimas de la vía glucolítica y del ciclo de Krebs y es modulador de la fosforilación oxidativa.

Es necesario para la integridad estructural y estabilidad química de numerosas proteínas, enzimas y ácidos nucleicos; interviene en la replicación del ADN y es regulador de canales iónicos.

Participa en la síntesis proteica, desde la transcripción desde el ácido desoxirribonucleico (ADN) al ácido ribonucleico (ARN) hasta el acople del ARN mensajero a ribosomas libres y ligados al retículo endoplásmico. Es catalizador tanto de la síntesis como de la degra-

dación del ADN. Estas últimas razones quizá expliquen en parte su mayor requerimiento nutricional durante el crecimiento, embarazo y lactancia, situaciones de activa síntesis proteica y actividad mitótica.

Se ha descrito en células con alto índice metabólico, una interesante relación entre la asimetría iónica potasio – sodio y la misma relación entre el magnesio y el calcio, vale decir a mayor desigualdad de concentración entre el potasio y sodio entre el LIC y el LEC en un determinado tipo celular, le corresponde una desigualdad similar entre el magnesio y el calcio. Esa relación no se constató en células con menor índice metabólico como las de piel o en eritrocitos.

Otro hecho interesante es la relación entre los cationes bivalentes y el fósforo intracelular: cuanto mayor cantidad de magnesio y calcio (siempre el primero predominando sobre el segundo), mayor cantidad de fósforo. Nuevamente esta relación se describe en tejidos de alta tasa metabólica y mucho menos en aquellos relativamente inactivos (Figura 12.3).

El magnesio cumple un papel importante en la contracción muscular: como catión bivalente compite con el calcio en la unión a transportadores de membrana celular externa y endomembranas, como la del retículo endoplásmico liso (en el caso del músculo retículo

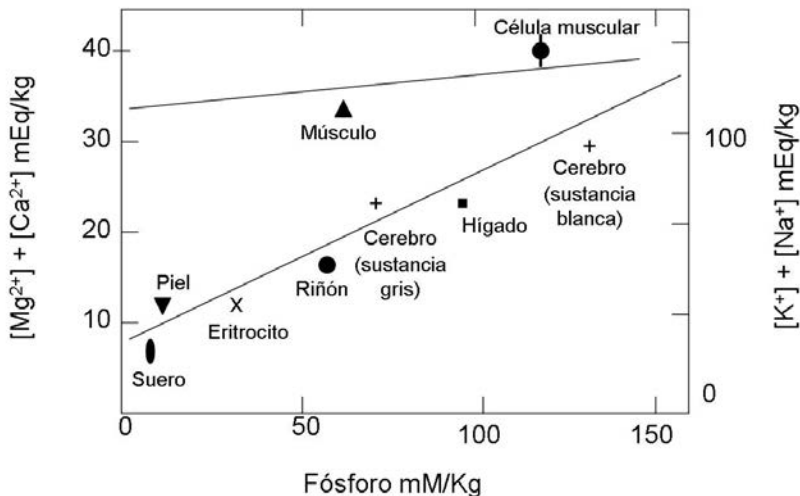


Figura 12.3: Relación entre el total de iones monovalentes (línea superior), total de iones divalentes (línea inferior) y fósforo total en diferentes células y órganos humanos.

sarcoplásmico). Actúa sobre los canales de calcio y modula el pasaje de este al citosol, evento fundamental para su interacción con las proteínas contráctiles y el inicio de la contracción muscular. En este intercambio entre calcio y magnesio entre el retículo sarcoplásmico y el citosol, tendría un rol importante el IP3 referido antes. De esto último surge en parte el concepto del antagonismo entre el magnesio y el calcio, a pesar de que los efectos fisiológicos del déficit de ambos cationes son muy similares.

En los miocitos cardíacos, el magnesio intracelular libre produce un bloqueo en la salida de potasio a favor de gradiente durante la despolarización, este efecto prolonga la duración del potencial de acción y hace que este sea más largo que en otros músculos (hecho necesario para que la sístole sea eficiente). El déficit de magnesio intracelular entonces disminuye la duración del potencial de acción, tornándose más excitables las células cardíacas con la consiguiente propensión a los trastornos del ritmo.

A nivel de la placa neuromuscular, actúa como regulador de la transmisión, inhibiendo la liberación de acetilcolina. En el tejido nervioso, esta inhibición produce un efecto modulador de la neurotransmisión en las sinapsis. Produce también un bloqueo no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) que reaccionan con el glutamato, uno de los principales neurotransmisores excitatorios del sistema nervioso. Es modulador también de otros receptores en el sistema nervioso central como los del ácido gama amino butírico (GABA).

El magnesio también posee una gran importancia en el esqueleto. El hueso se encuentra compuesto en un 30 % por matriz proteica y en un 70% por sales minerales, estas en su mayor porcentaje se componen de calcio y fósforo formando cristales (cristales de hidroxapatita). Conjugados a estos cristales se encuentran asociados en forma no cristalizada otros elementos, entre ellos el magnesio. Cabe destacar que si bien dentro de los componentes óseos representa una ínfima cantidad, la mayor parte del contenido corporal se encuentra ligada al hueso como se comentaba antes. Este magnesio óseo, además de una función estructural no muy conocida, sirve como fuente de

reserva en caso de depleción, pero el recambio con el resto de los compartimentos es lento, pudiendo llevar varias semanas. Esto sumado al hecho de que solo un tercio del magnesio óseo es intercambiable, se deduce que su homeostasis se realiza principalmente en base al ingreso, a través de la ingesta y a la eliminación fundamentalmente a través del riñón.

Absorción intestinal

El magnesio se encuentra ampliamente presente en los alimentos como los frutos secos (nueces, almendras), cereales (harina de soja, cebada, harina de trigo y avena), legumbres, plátanos, leche y vegetales de hoja verde oscura como la espinaca (se encuentra como componente de la clorofila), frutos de mar y carnes en general. Las denominadas “aguas duras” contienen más cantidad que las blandas (1,2 mEq/lit y 0,04 mEq/lit respectivamente).

Aproximadamente un 30 a 40 % del magnesio ingerido es absorbido, porcentaje que varía con la dieta, las reservas corporales y las necesidades metabólicas. El contenido fecal de magnesio es por lo tanto resultante de la cantidad absorbida. La absorción es inversamente proporcional a la cantidad ingerida. Se ha informado que en caso de dietas pobres en magnesio o de escasez corporal, el magnesio fecal disminuye, hecho que es impedido o atenuado con la administración de calcio en cantidades adicionales (ver más adelante), lo contrario ocurre en dietas ricas o en caso de plenitud en su contenido corporal. En humanos sanos voluntarios se ha verificado una absorción del 65 % ingerido en caso de dietas pobres y de solo un 11 % con dietas sobreabundantes en magnesio.

La absorción intestinal de magnesio comprende varios aspectos: por un lado la velocidad de absorción varía según la zona del tubo digestivo, siendo en duodeno y yeyuno más rápida, este hecho es contrastado por la alta velocidad de tránsito y corta longitud de este segmento intestinal. En el íleon se absorbe más lento pero el tiempo de tránsito y por ende su permanencia en el lumen se prolonga. Una parte aún menor se absorbe en el colon, esta absorción colónica explica el desarrollo de cuadros de hipermagnesemia luego de la administración de enemas

rectales con sales de magnesio. A nivel gástrico la absorción es nula.

Los porcentajes finales de absorción son los siguientes: estómago 0 %; duodeno 5 %; yeyuno 10 %; íleon proximal 15 %; íleon terminal 10 % y colon 5 % (Figura 12.4).

Otro dato importante a destacar es que las secreciones gástricas e intestinales altas tienen baja concentración de magnesio a diferencia de las más bajas, por lo que se deduce que las deplecciones más severas se producen en cuadros de diarrea y/o fístulas bajas en comparación con los cuadros de vómitos o sondaje nasogástrico.

El transporte desde el lumen digestivo hacia el intersticio tiene dos vías: la intercelular y la transcelular. La primera es la que se produce a través de las denominadas “uniones estrechas” intercelulares; muestra una cinética de absorción principalmente lineal dependiendo fundamentalmente de la cantidad de magnesio presente en el lumen y de la diferencia eléctrica transepitelial. La segunda vía, de transporte transcelular, es la responsable de una cinética no lineal, saturable y sujeta a regulación, aunque la absorción intercelular, también podría ser regulable a través de cambios en la estrechez y morfología de las uniones entre las células del epitelio intestinal siendo el gradiente

químico y eléctrico el factor interviniente fundamental en este mecanismo. Para el caso del transporte transcelular se postula que consistiría en dos fases: primeramente el ión se mueve del lumen al interior del enterocito por difusión facilitada, luego una bomba de magnesio de la membrana basolateral lo expulsa en forma activa hacia el intersticio. De esto último se desprende que su absorción es activa, ya que si bien en principio difunde en forma facilitada a favor de gradiente químico y eléctrico, la producción y mantenimiento de esos gradientes requieren gasto energético.

La vitamina D activada (1-25 OH vitamina D) y la paratormona (PTH) aumentan la absorción. Este efecto puede ser directo o acoplado a la absorción de calcio, aunque se ha reportado que el calcio interfiere en forma competitiva, probablemente por su condición de catión bivalente, en la absorción intestinal de magnesio.

Excreción renal

Como se mencionó al principio, la homeostasis de este mineral depende principalmente de la relación entre el ingreso con la dieta y su eliminación renal.

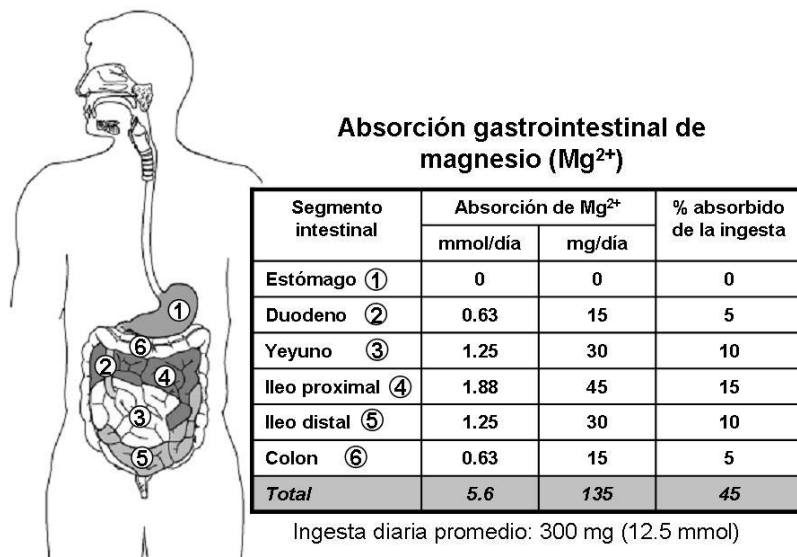


Figura 12.4: Absorción intestinal de magnesio. Se especifican las cantidades absolutas y relativas en cada segmento digestivo.

En un estado de reserva corporal adecuada y función renal normal, aproximadamente un tercio del magnesio ingerido se absorbe, los dos tercios restantes por lo tanto se eliminan con las heces. De lo absorbido, un 85 % termina eliminándose por la orina y el 15 % restante por sudor y secreciones digestivas. Esos porcentajes varían, como se expuso antes, de acuerdo al monto ingerido, las reservas corporales, las necesidades metabólicas, el nivel sérico y diversos factores reguladores.

Con una ingesta entre 300 y 360 mg diarios, entre 100 y 120 mg son eliminados entonces diariamente por la orina.

No todo el magnesio sérico filtra en el espacio de Bowman. En condiciones normales solo lo hace la fracción ionizada (67 %) y la unida en complejos moleculares (14%) totalizando alrededor de un 81 %.

Una vez en el nefrón, se produce la reabsorción hacia el torrente sanguíneo. Los segmentos participantes en la reabsorción son: el túbulo contorneado proximal (TCP), el túbulo recto proximal (TRP), la rama ascendente gruesa del asa de Henle (RAGH), túbulo contorneado distal (TCD) y el túbulo colector (TC). No se conocen al momento indicios de secreción tubular.

Un 20 % del filtrado se produce en el TCP y una muy pequeña cantidad sigue reabsorbiéndose en el TRP.

En condiciones de depleción de magnesio o de antidiuresis, una reabsorción adicional (facultativa) se verifica en la rama descendente delgada del asa de Henle, pero solo en los nefrones yuxtamedulares.

La mayor cantidad reabsorbida se logra en las porciones corticales de la RAGH, tanto en nefrones superficiales como en los yuxtamedulares, representando alrededor de 65 % del total devuelto al plasma (Figura 12.6). Un 15 % se reabsorbe distalmente en el TCD y el resto en el TC; si bien este último porcentaje es menor comparado con el asa de Henle, puede ser regulado por diferentes factores que influyen en la reabsorción final.

El gradiente eléctrico transepitelial con el lumen positivo es crítico para la reabsorción paracelular de calcio y magnesio en la RAGH. La existencia de tal gradiente depende del funcionamiento adecuado de este segmento del nefrón. El pasaje paracelular de cationes bivalentes se realiza a través un complejo proteico de las uniones estrechas llamado "Claudin 16 - 19".

En el TCD la reabsorción necesita la presencia de una diferencia de voltaje transcelular

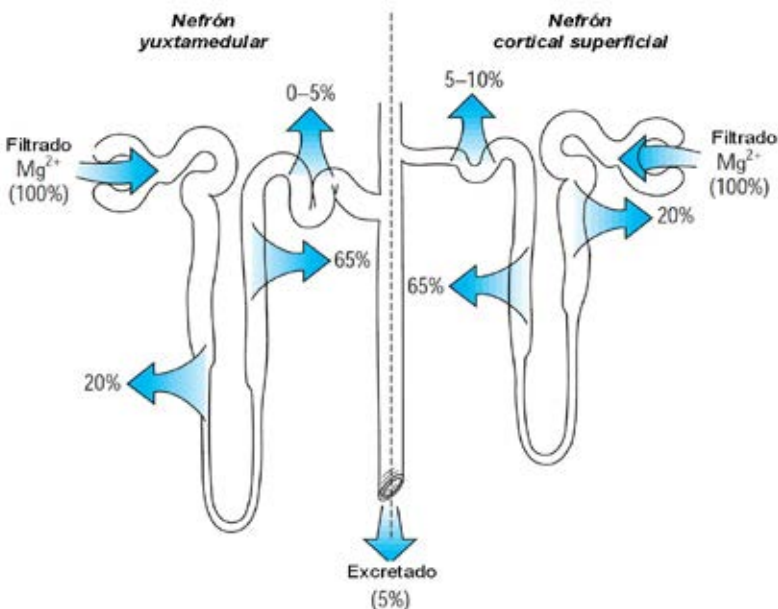


Figura 12.5: Generalidades de los procesos renales a los que es sometido el magnesio a nivel renal.

(con el LIC negativo) para que se produzca la entrada pasiva a través de canales en la membrana apical. El pasaje se produce a través de un canal para cationes bivalentes llamado TRPM6 (transient receptor potential melastin 6).

Del total filtrado se reabsorbe en condiciones normales un 95 %, la excreción fraccional de magnesio es por lo tanto de un 5 %; pudiendo aumentar hasta en un 25% o disminuir a 0,5% en condiciones de exceso o de depleción respectivamente.

La fórmula para calcular la excreción fraccional de magnesio ($EF_{Mg^{2+}}$):

$$EF_{Mg^{2+}} = \frac{[Mg^{2+}]_u \times [Cr]_p}{(0,7 \times [Mg^{2+}]_p) \times [Cr]_u} \times 100$$

La estimación de la EF_{Mg} antes explicada puede ser útil en la clínica para la evaluación del estado del magnesio corporal total.

La presencia de una diferencia de potencial transepitelial con el lumen positivo respecto al interior de la célula y del intersticio es condición indispensable para la reabsorción del magnesio filtrado. Se ha comprobado que en ausencia de tal diferencia de potencial, la reabsorción no se produce y más aún, con una inversión del potencial (lumen negativo) se produce el movimiento inverso. La creación y mantenimiento de la diferencia de potencial transepitelial es un proceso

que requiere gasto energético y depende de la permanente actividad de las bombas iónicas de la membrana basolateral.

Diferentes factores intervienen en el manejo renal del magnesio. Disminuyen su reabsorción: expansión del volumen intravascular, diuresis osmótica de cualquier causa, acidosis metabólica, hipermagnesemia, hipofosfatemia, hipercalcemia, insuficiencia renal leve a moderada y la hormona tiroidea. Favorecen la reabsorción: depleción de volumen, depleción de magnesio, hipomagnesemia, hipocalcemia, alcalosis metabólica, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D (la hipercalcemia asociada a veces a estas dos últimas puede neutralizar el efecto), arginina – vasopresina (en estado de antidiuresis la eventual hipervolemia aunque leve produce el efecto contrario), glucagón, calcitonina e insulina. Merece destacarse que la depleción de magnesio aumenta la reabsorción incluso antes de detectarse hipomagnesemia y la hipomagnesemia ejerce el mismo efecto habiendo o no depleción en el contenido corporal.

Salvo la hipervolemia que afecta el manejo renal a niveles iniciales del nefrón, la mayoría de los factores (y también de agentes químicos o farmacológicos) ejercen su influencia tanto en la porción cortical de la RAGH como en el túbulo distal, modificando la magnitud y/o morfología de las uniones estrechas intercelulares o modificando la diferencia de potencial transepitelial.

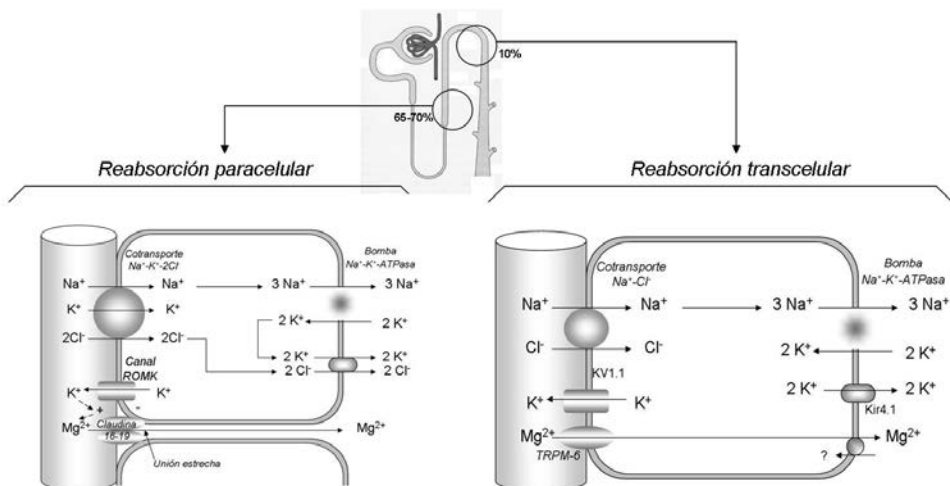


Figura 12.6: Mecanismos implícitos en la reabsorción renal del magnesio a nivel del asa de Henle y túbulo contorneado distal.

Se ha descrito también un sensor que estaría ubicado en la membrana basolateral que respondería al cociente sérico calcio/magnesio y en base a este estímulo regula la reabsorción (la aumenta si el cociente es alto y viceversa).

Otro aspecto interesante del manejo renal del magnesio es su relación con el del potasio. Este último es secretado en el sector terminal del nefrón a través de un sistema llamado ROMK (renal outer medullary K⁺ channel),

el cual es regulado por el magnesio en niveles plasmáticos normales. Una disminución de este nivel anula este efecto, lo que podría explicar en parte la hipopotasemia que a veces acompaña a la hipomagnesemia y que puede ser rebelde al tratamiento si no se corrige la hipomagnesemia.

De todos los moduladores del manejo renal del magnesio, el que más importancia cuantitativa tiene es el contenido corporal total y el nivel sérico.

Bibliografía

1. Aranceta, J. ; Foz, M. ; Gil, B. ; Jover, E. ; Mantilla, T. ; Millán, J.; Monereo, S. y Moreno, B. Dieta y Riesgo Cardiovascular. Estudio DORICA II. Panamericana. 2007.
2. Bringhurst, F; Demay, M; Krane, S y Kronenberg, H. Metabolismo óseo y mineral en personas sanas y enfermas. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17 ° edición. Mc Graw Hill. Copyright 2008
3. Dimke, H; Monnens L; Hoenderop, J y Bindels, R. Evaluation of hypomagnesemia: Lessons from disorders of tubular transport. *Am J Kidney Dis* 62 (2): 377 – 383. 2013
4. Dwyer, J. Necesidades de nutrientes y valoración de la alimentación. Harrison. Principios de Medicina Interna. 17 ° edición. Mc Graw Hill. Copyright 2008
5. Guérin, C; Cousin, C; Mignot, F; Manchon, M. y Fournier, G. Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patient. *Intensive Care Med* 22: 724 – 727. 1996
6. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 12° Edición. Elsevier Saunders. 2011
7. McCarthy, James T.; Rajiv Kumar: Divalent Cation Metabolism: Magnesium. Chapter 4
8. Noronha, J; Matuschak, G. Magnesium in critical illness: metabolism, assessment and treatment. *Appl Physiol Intensive Care Med* (2009) 201-213
9. Paz Escuela, Maria; Guerra, Manuel; Añón, J.M.; Martínez-Vizcaíno, Vicente; Zapatero, María Dolores; García - Jalón, Angel y Celaya, Sebastián. Total and ionized serum magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* (2005) 31:151–156
10. San Cristobal, P; Dimke, H; Hoenderop, J y Bindels, R. Novel molecular pathways in renal Mg²⁺ transport: a guided tour along the nephron (2010) *19*: 456 – 462
11. Serefko, A; Szopa, A; Wlaz, P; Nowak, G; Radziwoń-Zaleska, M; Skalski, M y Poleszak, E. Magnesium in depression (2013) *Pharmacological Reports* 65: 547 – 554
12. Wacker, W.E.C.; Parisi, A.F. (1968) Magnesium metabolism. *New England Journal of Medicine* 278: 658 – 663
13. Weisinger, J; Bellorín-Font, E. Magnesium and phosphorus. *The Lancet*. Vol. 352. 391 – 396. 1998

Sección

04

**Metabolismo de
compuestos orgánicos**

Metabolismo de compuestos orgánicos

13

Aranalde G., Mujica G., Agüero R.

Introducción

El manejo renal de compuestos orgánicos se encuentra estrechamente ligado a la función tubular, ya que en dicha estructura se llevan a cabo procesos de reabsorción y secreción. La **cantidad filtrada** de una determinada sustancia (X) proviene del producto de la velocidad de filtración glomerular (VFG), determinado por el clearance de inulina, (Cl_{in}) y de la concentración plasmática de dicha sustancia (P_x). De este modo la cantidad de sustancia X que ingresa al túbulo contorneado proximal (TCP) en la unidad de tiempo (mg/min) es igual a $Cl_{in} \times P_x$. El sistema tubular puede modificar la cantidad filtrada mediante dos procesos: 1) agregado de la misma sustancia desde el plasma hacia el líquido tubular, proceso denominado *secreción*, como sucede con el ácido para-amino-hipúrico (PAH) y 2) retirar dicha sustancia desde el líquido tubular hacia el plasma, pro-

ceso denominado *reabsorción*, tal como sucede con la glucosa. La **cantidad ó carga excretada** de la sustancia por unidad de tiempo ($U_x \cdot V$) estimada por el producto de la concentración urinaria de la sustancia (U_x) y la diuresis (V) es obtenida por la suma de la cantidad ó carga filtrada más la **cantidad ó carga neta transportada** por el sistema tubular (T_x).

$$U_x \times V = [(VFG \times P_x) + T_x]$$

Carga excretada = Carga filtrada + carga neta transportada

Si existe proceso de secreción, la cantidad excretada de la sustancia será mayor que la filtrada y el T_x será positivo. Si se producen procesos de reabsorción, la carga reabsorbida se restará a la carga filtrada y por lo tanto la cantidad excretada será menor a la carga filtrada, lo que explica el T_x negativo. Si la carga filtrada es igual a la carga excretada puede ser consecuencia de dos eventos: 1) la cantidad

reabsorbida fue igual a la carga secretada, de modo tal que la cantidad tubular neta transportada fue cero ó, 2) no ha existido ni secreción ni reabsorción y no ha modificado la carga filtrada, tal es el caso de la inulina (Figura 13.1).

Los procesos de transporte tubulares involucran un gran número de mecanismos como difusión pasiva, difusión facilitada y mecanismos activos primarios y secundarios. Las fuerzas implicadas en el flujo de soluto son el gradiente químico y/o el gradiente eléctrico. El movimiento de soluto es posible gracias a la existencia de canales iónicos, moléculas de intercambio, molécula de cotransporte y bombas. Las estructuras de intercambios son diferentes en la membrana luminal respecto a la basolateral, es decir que existe polarización celular estructural y funcional. Dicha asimetría es lo que posibilita el paso transepitelial de solutos. El flujo de solutos se realiza no solo por vía transcelular sino también por vía para celular, posibilitado por las proteínas

presentes en las uniones intercelulares como la paracelina-1. Los mecanismos de transporte activo muestra la particularidad de ser saturables. El flujo de un determinado soluto a través de determinados transportadores es posible hasta cierto límite. Dicho límite es alcanzado cuando todos los transportadores se encuentran ocupados con el soluto a difundir alcanzando un flujo máximo independientemente del incremento del gradiente de concentración del soluto. A esta tasa máxima de transporte se la conoce como **transporte máximo** (T_m). En la Tabla 13.1 se especifican los procesos de reabsorción y secreción de los principales solutos involucrados.

Reabsorción de nutrientes orgánicos

La glucosa, junto a los aminoácidos y el bicarbonato, son reabsorbidos en el TCP por un transporte activo secundario acoplado a la reabsorción de sodio.

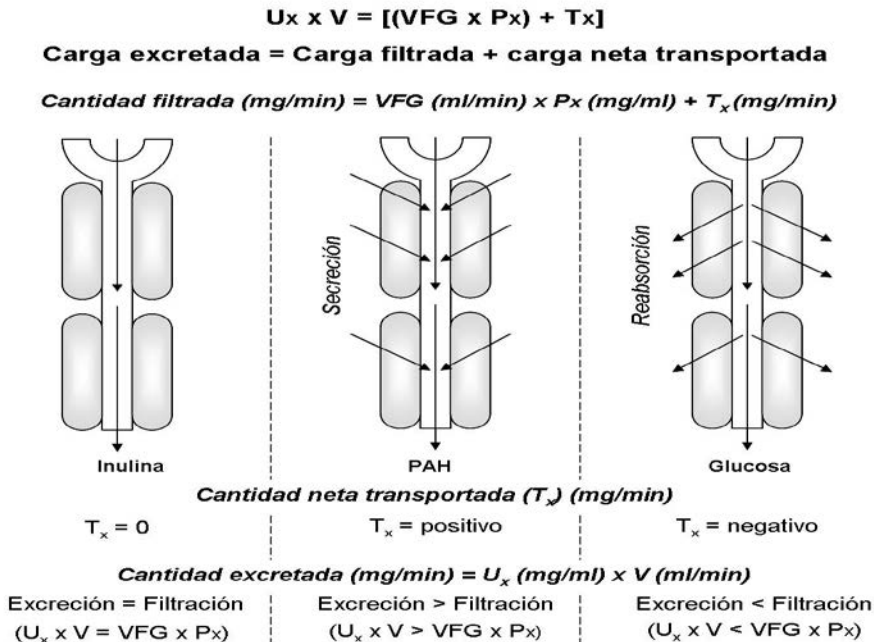


Figura 13.1: Procesos tubulares que pueden modificar la carga filtrada. La secreción aporta soluto a la luz tubular (T_x positivo) incrementando la carga filtrada y la excreción urinaria de dicha sustancia. La reabsorción extrae soluto de la luz tubular (T_x negativo) y consecuentemente la excreción urinaria de la sustancia es menor a lo filtrado. Si la excreción es igual a la filtración (T_x cero) existe igual carga reabsorbida y secretada o ninguna de ellas. U_x : concentración urinaria de la sustancia X, V : diuresis, VFG : velocidad de filtración glomerular, P_x : concentración plasmática de la sustancia X, T_x : carga neta transportada por el sistema tubular.

Tabla 13.1: Procesamiento renal de diferentes compuestos orgánicos e inorgánicos asumiendo una dieta típica occidental y un filtrado glomerular de 180 litros/día. Se consideraron los valores promedios normales de los respectivos solutos analizados.

Sustancia	Carga filtrada	Carga reabsorbida	Carga secretada	Carga excretada	% reabsorbido de la carga filtrada
Glucosa (g/día)	180	180	0	0	100
Urea (g/día)	50	25	0	25	50
Creatinina (g/día)	1.8	0	0	1.8	0
Ácido úrico (g/día)	8.5	8.5	0.85	0.85	90
Sodio (mEq/día)	25.560	25.410	0	150	99.5
Potasio (mEq/día)	720	650	20	90	90
Bicarbonato (mEq/día)	4320	4318	0	2	99.9
Cloro (mEq/día)	18.000	17.850	0	150	99.2
Solutos totales (mosm/día)	54.000	53.200	100	600	98.5

Reabsorción de glucosa

La reabsorción de glucosa se efectúa por un mecanismo de transporte que involucra una molécula en membrana apical denominada simport de glucosa dependiente del sodio (SGLT2) seguido de la extrusión de la célula a través de la membrana basolateral hacia el intersticio mediante un uniport denominado GLUT2. El SGLT2 fija en forma específica el isómero D de la glucosa y la tasa de transporte de la D-glucosa es superior a la L-glucosa. A diferencia del sodio y de otros solutos, las uniones estrechas intercelulares poseen muy baja permeabilidad a la glucosa. Por este motivo, conforme la glucosa es removida del líquido tubular y desciende su concentración luminal, no existe fuga retrógrada. El transporte de un soluto sin fuga retrógrada depende solo de las características del transportador limitante de la tasa, en este caso el simportador SGLT constituyendo así un sistema T_m limitado. Bajo condiciones normales, la glucosa no está presente en la orina debido a que la carga filtrada es totalmente reabsorbida en el TCP (Tabla 13.1). Considerando un valor de concentración plasmática promedio de glucosa (glucemia) de 80 mg/dl y una VFG de 125 ml/min, la carga filtrada de glucosa es de 100 mg/min. Cuando la carga filtrada excede la capacidad de reabsorción tubular debido a la saturación de los mecanismos transportadores, la glucosa se encuentra presente en la orina. El T_m de la glucosa se encuentra, en promedio, en

375 mg/min mientras que la carga filtrada de glucosa es considerablemente menor (100 mg/min, alrededor del 26% del T_m). Sin embargo, ante incrementos significativos de la VFG o incrementos de la concentración plasmática de glucosa, la carga filtrada excede al T_m y la glucosa pasa a la orina, situación denominada glucosuria. La concentración plasmática de glucosa a partir de la cual aparece glucosa en orina se denomina **umbral renal de glucosa** y su valor se encuentra alrededor de 180 mg% (Figura 13.2). El valor teórico esperado del umbral renal de glucosa es, en realidad, cercano a 300 mg% (o 3 mg/ml); valor que surge de la división del T_m de glucosa (375 mg/min) sobre la VFG (125 ml/min). No obstante, el umbral renal efectivo se encuentra cercano a 200 mg% en sangre arterial. Esta aparente disparidad respecto al valor del umbral de la glucosa se explica por la heterogeneidad funcional de las nefronas. Si el T_m en todos los túbulos fuese idéntico y la totalidad de la glucosa se extrajera cuando el volumen filtrado estuviese por debajo del T_m , el valor del umbral sería efectivamente de 300 mg% (como se demostró matemáticamente arriba). Esta situación describiría una curva ideal o teórica (Figura 13.2) con un único punto de inflexión correspondiente a la intersección del valor 375 mg/min de la abscisa (T_m) con el valor 300 mg% de la ordenada (umbral renal de glucosa). Sin embargo la curva real es redondeada y se desfasa de la curva teórica debido a que las nefronas no cumplen ninguna de las dos condiciones

necesarias para establecer la curva teórica. Este desplazamiento de la curva real se denomina “*explayamiento*” ó “*desbordamiento*”. La magnitud del explayamiento es inversamente proporcional a la avidéz con la cual el mecanismo de transporte fija la sustancia que transporta. El Tm máximo renal global alcanza efectivamente el valor de 300 mg% (y no 180 mg%) cuando *todos los nefrones de ambos riñones* han alcanzado sus máximas capacidades reabsortivas de glucosa.

Manejo renal de proteínas y péptidos

La reabsorción de aminoácidos tiene su mayor actividad en las primeras porciones del TCP. El paso transcelular en la reabsorción de aminoácidos involucra dos pasos: 1) cotransporte luminal junto al sodio ionizado y 2) transportadores basolaterales independientes del sodio mediante trasporte de difusión simple ó facilidada.

La estructura de la barrera de filtración glomerular determina la composición del ultrafiltrado glomerular, ya que ejerce una restricción al paso de solutos, en función del tamaño y de la carga eléctrica de los mismos. Con independencia de su carga, las moléculas con un radio inferior a 18 angströms (Å) filtran libremente, mientras que aquellas con radio molecular superior a 45 Å no filtran en absoluto. Dentro de este intervalo de tamaños, para un determinado radio molecular, las moléculas catiónicas filtran más fácilmente que las aniónicas. Este

hecho se explica por la presencia de glucoproteínas cargadas negativamente en la superficie de todos los componentes de la barrera de ultrafiltración y la consiguiente interacción electrostática con las moléculas aniónicas. Sin embargo proteínas de pequeño y mediano tamaño, tales como la insulina y angiotensina, se filtran en cantidades importantes y aquellas de mayor tamaño se filtran en menor cantidad, pese a la limitación ultraestructural.

La albúmina es la proteína plasmática que posee mayor concentración con valor promedio de 50 g/l y, a pesar de las limitaciones impuestas por la barrera de filtración glomerular, una fracción de la misma es efectivamente filtrada. La concentración de albúmina en el líquido filtrado suele ser de 10 mg/l (alrededor del 0,02% de la concentración plasmática). En consecuencia, debido al importante volumen filtrado diariamente (180 l/día), la cantidad de albúmina filtrada es de 1,8 gr/día. Sin embargo, la concentración de albúmina en la orina es baja, lo cual indica la presencia de mecanismos reabsortivos. El proceso de reabsorción se inicia con la endocitosis de la proteína hacia el interior de la célula epitelial tubular al fijar las moléculas proteicas filtradas con receptores específicos localizados en la membrana luminal. La endocitosis se incrementa en proporción a la concentración de proteínas en el filtrado glomerular hasta alcanzar la tasa máxima de formación de vesículas alcanzando de esta manera el Tm de proteínas. Una vez en el interior de la célula, la vesícula endocítica se fusiona con

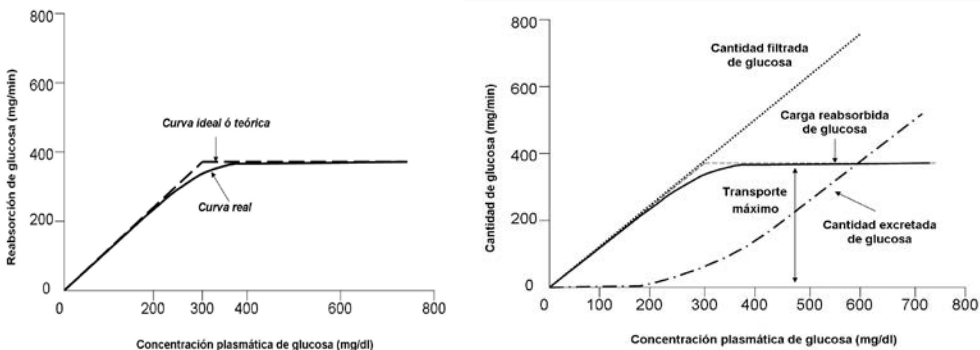


Figura 13.2: Representación esquemática del manejo renal de la glucosa. En el panel izquierdo se encuentra representadas las curvas de reabsorción de glucosa idela y teórica. En el panel derecho se grafican las curvas representativas de la filtración (línea de puntos), reabsorción (línea continua) y excreción (líneas alternadas con puntos). Para mayor detalle véase el texto explicativo.

los lisosomas y las proteínas son degradadas hasta los aminoácidos constituyentes. Estos últimos compuestos son translocados hacia el intersticio y capilares peritubulares mediante la membrana basolateral. Como el proceso por el cual las proteínas son captadas es fácilmente saturable, cualquier incremento en la concentración de proteínas del líquido tubular puede resultar en la excreción de grandes cantidades de proteínas en la orina.

No obstante una pequeña cantidad de proteínas son filtradas y excretadas diariamente, estableciendo de ese modo un valor normal de proteínas en orina. Este valor se encuentra por debajo de 150 mg/día. La presencia de más de 150 mg/día de proteínas en orina se denomina proteinuria y constituye una situación anómala.

En la orina de personas sanas se detecta una media de 80 ± 24 mg/día de proteínas; el límite normal es 150 mg/día en adultos y 140 mg/m² /día en niños. El 50% de esta proteinuria fisiológica corresponde a proteínas de origen plasmático, sobre todo albúmina (5-30 mg/día), mientras que la otra mitad corresponde a proteínas cuyo origen está en los túbulos y tracto urinario, que corresponden, en una gran proporción, a la proteína de Tamm-Horsfall (10 a 60 mg/día).

La presencia de albúmina en orina (albuminuria) reviste particular importancia. Valores de albúmina urinaria menores a 30 mg/día son considerados normales. El aumento de la excreción urinaria de albúmina más allá de estos valores es patológico. La presencia de albuminuria dentro del rango de 30 a 300 mg/día se denomina microalbuminuria y representa una situación patológica. Valores por encima de 300 mg/día son denominados macroalbuminuria (Tabla 13.2).

Consecuentemente, es importante tener en cuenta dos conceptos: 1) puede existir pro-

teinuria sin microalbuminuria (proteínas urinarias > 150 mg/día y albúmina urinaria < 30 mg/día) y 2) la presencia de microalbuminuria no implica necesariamente la coexistencia de proteinuria (proteínas urinarias < 150 mg/día y albúmina urinaria > 30 mg/día).

El aumento de la excreción urinaria de albúmina (EUA) parece relacionado con la pérdida del proteoglicano-heparán sulfato de la membrana basal glomerular, con la consiguiente alteración de las características eléctricas de la membrana, permitiendo el paso de albúmina y otras macromoléculas electronegativas. El paso de albúmina al intersticio renal provoca retención de sodio en el mismo. El mesangio se esclerosa y ocasiona reducción en el número de nefronas funcionantes, microalbuminuria e hipertensión arterial (HTA).

Existen determinadas variables que pueden modificar la concentración urinaria de albúmina (Tabla 13.3), factores sumamente importantes a tener en cuenta, ya que puede existir un incremento de la EUA sin que ese hallazgo indique patología subyacente. Asimismo, ante la presencia de variables que disminuyen la EUA puede subestimarse su valor conduciendo a la omisión diagnóstica de microalbuminuria y la consecuente oportunidad de tratamiento precoz y preventivo de futuras lesiones que imparte la historia natural de la afección primaria.

Los valores de microalbuminuria son menores que los detectados en las pruebas de proteínas en orina con las tiras reactivas comunes, las cuales no resultan positivas hasta que la excreción proteica excede los 300 a 500 mg/día. Así, la tradicional tira reactiva para orina es un marcador relativamente insensible para la detección de microalbuminuria. Sin embargo, una nueva generación de tiras reactivas para orina desarrolladas específicamente para

Tabla 13.2: Valores de referencia y magnitudes correspondientes a orina de 24 horas, índice albuminuria/creatininuria y orina minutada para definir albuminuria y sus variantes.

	Orina de 24 horas	Índice albuminuria/creatininuria	Orina minutada
Normal	< 30 mg/24h	< 30 mg * / g creatinina	< 20 µg /min
Microalbuminuria	30-300 mg * /24h	30-300 mg * / g creatinina	20-200 µg * /min
Macroalbuminuria	> 300 mg * /24h	> 300 mg * / g creatinina	> 200 µg * /min

* O su equivalente < 2,5 mg/mmol (hombres) o < 3,5 mg/mmol (mujeres). 1 mg = 1000 µg

Tabla 13.3: Factores que modifican la excreción urinaria de albúmina (EUA).

Factores que incrementan la EUA	Factores que disminuyen la EUA
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardíaca • Ingesta proteica excesiva • Ejercicio • Hipertensión arterial no controlada • Infecciones urinarias • Contaminación vaginal 	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición • Tratamiento farmacológico (Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina y anti-inflamatorios no esteroideos)

el análisis de microalbuminuria pueden ahora detectar niveles de concentración incluso por debajo del punto definido de 30 mg/día, que con un gasto urinario normal corresponde a concentraciones de albúmina de 15–20 mg/l.

Aun cuando una recolección de orina de 24 horas era un buen estándar para la detección de microalbuminuria, estudios recientes han mostrado fuertes correlaciones entre la muestra de orina de la mañana y las recolecciones de 24 horas. Una muestra de orina por la mañana del paciente puede recolectarse en el consultorio y enviarse al laboratorio para la determinación de albúmina y creatinina. La razón para cuantificar tanto la albúmina como la creatinina es que la sola determinación de albúmina puede dar falsos resultados, ya que su concentración depende del volumen de orina emitido. Un valor por arriba de 30 mg albúmina / g creatinina sugiere que la excreción de albúmina está por arriba de 30 mg/día y por tanto, hay presente microalbuminuria.

Se recomienda el uso de la relación albúmina/creatinina como una estrategia de escrutinio de preferencia para todos los pacientes diabéticos. Sin embargo, si no se dispone de la relación albúmina/creatinina, pueden utilizarse las tiras reactivas para orina desarrolladas para detectar microalbuminuria. Los resultados positivos de las tiras reactivas deben confirmarse por métodos más específicos, como la recolección de orina en las modalidades ya especificadas.

La importancia clínica de la determinación de la EUA radica en su facultad para expresar el estado endotelial. La presencia de microalbuminuria determina la existencia de daño endotelial. Este concepto posee una significativa trascendencia clínica ya que la evidencia de daño endotelial nos permite asistir a las pri-

meras fases de la lesión del órgano blanco y así conducir nuestra actuación médica fundamentalmente hacia la prevención del desarrollo de nuevas y progresivas lesiones. La omisión en la detección de microalbuminuria significa perder una posibilidad no sólo de prevención del desarrollo de nuevas lesiones, sino también del retroceso de lesiones existentes al momento del diagnóstico con medidas higiénico-dietéticas y farmacológicas (control de cifras tensionales y de metabolismo glucídico).

Secreción de aniones orgánicos

Muchos compuestos orgánicos, a diferencia de la glucosa y aminoácidos, son excretados por el riñón con una alta eficiencia, incluso algunos aniones orgánicos que se encuentran unidos a componentes plasmáticos (principalmente proteínas) y, por ende, con alta restricción a la filtración. Sin embargo, el clearance de estos compuestos puede exceder al clearance de inulina evidenciando que el mecanismo responsable de la alta excreción urinaria es la secreción tubular. En la Tabla 13.4 se listan algunos de los compuestos orgánicos endógenos y exógenos, muchos de los cuales poseen un papel altamente importante desde el punto de vista biológico. Las sustancias secretadas varían ampliamente en su naturaleza química, sólo comparten el rasgo en común de ser todos ácidos o bases orgánicos, es decir cargados positiva o negativamente según el pH plasmático.

El transporte transepitelial para la secreción es prácticamente inverso al proceso de reabsorción. El proceso de secreción de ácidos y bases orgánicos es función prácticamente exclusiva del TCP. Existe un sistema de transporte para aniones y otro para cationes, pero cada uno de estos sistemas es no selectivo y no discriminati-

Tabla 13.4: Compuestos orgánicos endógenos y exógenos que son secretados por el riñón. La lista es acotada.

Aniones (ácidos) orgánicos		Cationes (bases) orgánicos	
Endógenos	Exógenos	Endógenos	Exógenos
- Sales biliares	- Cefalotina	- Acetilcolina	- Atropina
- AMP cíclico	- Furosemida	- Creatinina	- Morfina
- Prostaglandinas	- Penicilina	- Dopamina	- Amiloride
- Ácido úrico	- Salicilato	- Adrenalina	- Isoproterenol
- Oxalato	- Probenecid	- Noradrenalina	- Neostigmina
- Ácidos grasos	- Acetazolamida	- Histamina	- Quinina
- Hipuratos	- Etacrinato	- Serotonina	- Procaína
- Hidroxibenzoatos	- Clorotiácida	- Tiamina	- Exametonio
	- Ácido para amino hipúrico (PAH)	- Guanidina	- Tetraetilamonio
	- Sulfonamidas		- Ranitidina
			- Trimetoprima

vo siendo capaces de manejar la mayoría de los aniones y cationes transportados. Esta característica contrasta ampliamente con los mecanismos de transporte descrito para glucosa y aminoácidos. Muchos de los compuestos incluidos en la Tabla 13.4 se encuentran ampliamente unidos a proteínas plasmáticas, particularmente albúmina, y consecuentemente no tienen acceso a la filtración glomerular. No obstante, la unión a proteínas no afecta la interacción con los mecanismos de secreción. De estas manera, la excreción renal de estos compuestos es predominantemente representado por la secreción.

El proceso de secreción de aniones orgánicos consta de dos fases (Figura 13.3). En una primera fase los compuestos orgánicos son translocados desde los capilares peritubulares hacia el interior de la célula epitelial renal mediante transportadores activos localizados en la membrana basolateral. Dichos transportadores (miembros de la familia OAT del inglés *-organic anion transporting-*) constituyen la etapa limitante del transporte global determinando el T_m para la secreción. Esta fase es indirectamente dependiente del sodio. La bomba sodio-potasio ATPasa extruye el sodio desde

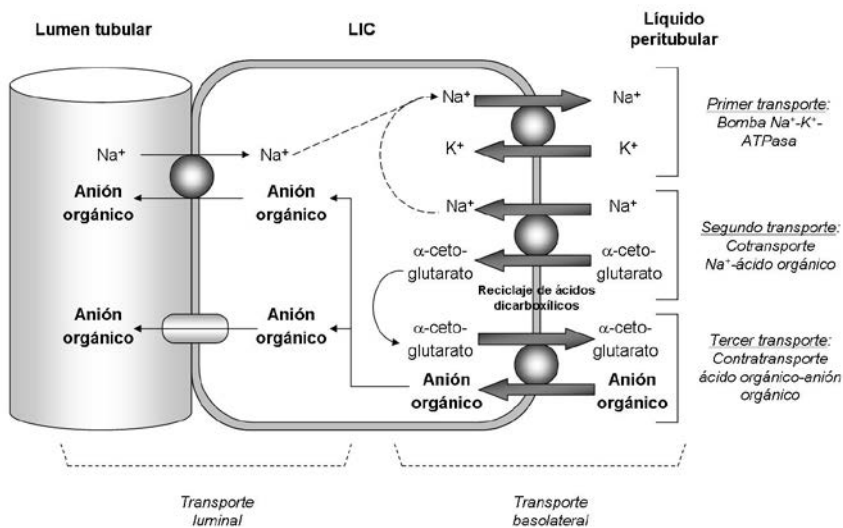


Figura 13.3: Mecanismos implicados en la secreción de aniones orgánicos. Se ilustran los transportes basolaterales secuenciales y los postulados e nivel de la membrana luminal. Véase el texto para mayor detalle. Gráfico original del autor.

el interior celular hacia el capilar peritubular manteniendo de esta forma una baja concentración intracelular de sodio. De esta forma se genera una diferencia de concentración para este ión con estímulo del ingreso del mismo a la célula, proceso denominado por algunos autores como retrodifusión. El ingreso de sodio en este sistema es solo posible si se encuentra acompañado por un anión a fin de mantener la electroneutralidad. Los aniones implícitos en este transporte son los ácidos dicarboxílicos tales como el α -cetoglutarato. Conforme la concentración intracelular de ácidos dicarboxílicos se incrementa, se crea un gradiente de concentración que favorece el egreso de los mismos. La extrusión de dichos ácidos se realiza por contratransporte con los aniones orgánicos (por ejemplo PAH) para mantener la electroneutralidad conformando un reciclaje basolateral de ácidos dicarboxílicos. De este modo, la secreción de aniones orgánicos implica la existencia de tres mecanismos de transporte que actúan en forma consecutiva y sincrónica; por este motivo el transporte de aniones orgánicos puede denominarse transporte activo “terciario”.

La segunda fase implica el transporte hacia la luz tubular; éste se efectúa a través de la membrana apical mediante difusión facilitada por untransportadores o contratransportadores con sodio.

El aclaramiento por secreción de un ácido orgánico depende de su concentración plasmática, de modo tal que altas concentraciones significa menor “extracción” del ácido de la sangre. La naturaleza prácticamente no distintiva de esta serie de transportadores explica su capacidad para eliminar de la sangre una gran cantidad de fármacos y productos químicos ambientales extraños.

Ácido paraaminohipúrico

El anión orgánico secretado más estudiado es el ácido paraaminohipúrico (PAH). La secreción de PAH comprende una primera translocación desde el capilar peritubular hacia la célula tubular mediante un contratransporte en intercambio con la forma aniónica o básica de un ácido dicarboxílico que toma lugar en la membrana basolateral. La segunda trans-

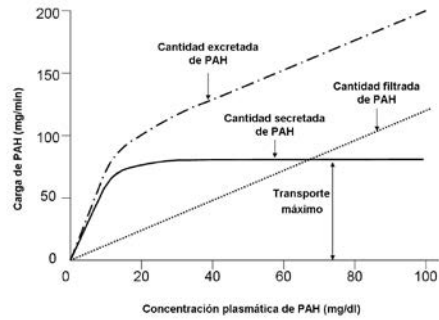


Figura 13.4: Manejo renal del ácido para-amino-hipúrico. Se grafican las curvas de titulación pertenecientes a los procesos de filtración, secreción y excreción. Para mayor detalle véase el texto.

locación se realiza en la membrana luminal mediante un contratransporte en intercambio mayoritariamente con sodio. El manejo renal del PAH incluye la filtración, secreción y excreción.

En la Figura 13.4 puede observarse tres curvas de titulación, las correspondientes a la carga filtrada, a la velocidad de secreción tubular y la referente a la excreción renal.

Curva de titulación de la carga filtrada en función de la concentración plasmática: La curva de la carga filtrada en función de la concentración plasmática de PAH es una línea recta dado que la VFG es constante y es un mecanismo no saturable, es decir sin mediar transportadores. La pendiente está determinada por la VFG.

Velocidad de secreción tubular en función de la concentración plasmática: La curva que representa esta relación exhibe un comportamiento bimodal. A bajas concentraciones de PAH, la velocidad de secreción es considerablemente superior que la carga filtrada dado que el sistema de transporte no se encuentra saturado y, por ende, puede secretar todo el PAH que es entregado a los capilares peritubulares. A concentraciones alta de PAH el sistema de transporte se satura y el PAH es secretado a su velocidad máxima; la curva muestra ahora una línea paralela a la abscisa y el valor correspondiente a la ordenada representa el T_m de PAH, es decir la máxima cantidad de PAH que puede secretada por unidad de tiempo independientemente del

incremento en su concentración plasmática. Dicho valor se encuentra alrededor de 80 mg/min.

Velocidad de excreción en función de la concentración plasmática: La velocidad de secreción también exhibe una curva bimodal. A bajas concentraciones la pendiente de dicha curva es pronunciada y superior a la secreción. La mayor pendiente respecto a la de la curva de secreción manifiesta que la cantidad excretada es la sumatoria de la carga filtrada más la excretada, situación posible ante la existencia de un sistema de transporte no saturado. La segunda porción de la curva muestra una pendiente menos pronunciada y paralela a la filtración. El punto de inflexión entre ambos sectores de la curva lo constituye la saturación del sistema de transporte. A partir de este punto la cantidad excretada depende en forma única de la cantidad filtrada, variable que justifica el paralelismo entre dichas curvas. Las curvas de titulación muestran un cambio gradual conforme la velocidad de secreción en el túbulo alcanza el nivel máximo. Al igual que la glucosa, dichas curvas muestran un “explayamiento”, cuyas razones son las mismas que las que se especificaron para la glucosa.

El PAH posee la particularidad de no ser sometido a ningún otro tipo de transporte adicional de jerarquía a lo largo del resto del nefrón, no es metabolizado, almacenado ni sintetizado y no afecta en sí al flujo sanguíneo renal. El clearance de PAH puede ser utilizado para la medición del FPR. El valor normal de éste último se encuentra alrededor de 625 ml/min. Como la velocidad de filtración glomerular es de 125 ml/min, sólo un 20% del flujo plasmático renal es depurado de PAH ($[125/625] \times 100 = 20\%$). El 80% restante ingresa a las arteriolas eferentes donde es sometido al proceso de secreción sin llegar a la remoción total, es decir que algo de PAH remanente persiste en la vena renal. La diferencia entre la concentración arterial de PAH previo a la filtración respecto a la concentración venosa renal se conoce como cociente de extracción y se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Cociente de extracción de PAH} = \frac{(P_{\text{PAH}} - V_{\text{PAH}})}{P_{\text{PAH}}}$$

El valor del cociente de extracción es de

0,9. Dicho valor se explica por la cantidad de PAH que se encuentra unido a proteínas y el contenido en el volumen de sangre que sortea los glomérulos, conocida como circulación nutricia. Así, cuando se administra una cantidad de PAH por debajo de su T_m , el 90% de éste se elimina de la sangre arterial en un solo paso por el riñón. En base a estos conceptos, el FPR puede ser calculado dividiendo la cantidad de PAH en la orina sobre la concentración plasmática del mismo haciendo caso omiso a la concentración en sangre venosa de PAH. Como no se considera la cantidad de PAH presente en vena renal se denomina flujo plasmático renal efectivo (FPRE) y es equivalente al clearance de PAH.

$$\text{FPRE} = \frac{U_{\text{PAH}} \times V}{P_{\text{PAH}}} = \text{Cl}_{\text{PAH}}$$

Un valor más aproximado a la realidad debe incluir el porcentaje de PAH que todavía se encuentra en la sangre que abandona los riñones. Para esto se utiliza el cociente de extracción de PAH y se obtiene de esta manera el flujo plasmático renal verdadero (FPRV)

$$\text{FPRV} = \frac{\text{FPRE} \text{ ó } \text{Cl}_{\text{PAH}}}{\text{Cociente de extracción de PAH}}$$

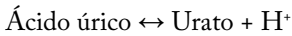
A partir del FPRV puede calcularse el flujo sanguíneo renal total utilizando el valor del hematocrito, ya que el volumen ocupado por los glóbulos rojos debe ser tenido en cuenta. Asumiendo un valor de hematocrito de 45, puede deducirse que los eritrocitos ocupan el 45% del volumen sanguíneo y el 55% pertenece al volumen plasmático. De esta manera, el flujo sanguíneo renal total es calculado dividiendo el clearance de PAH (625 ml/min) sobre la fracción del volumen sanguíneo ocupado por el plasma (0,55) lo que arroja un valor de 1,1 l/min.

$$\text{FSR} = \text{FPRV} \times \frac{1}{1 - \text{Hcto}}$$

Ácido úrico

El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Las dos purinas (adenina y guanina) forman parte de la estructura de los ácidos ribonucleicos (ADN y ARN). El ser

humano no posee la enzima uricasa (sí presente en determinados animales) que cataliza el catabolismo de ácido úrico a alantoína. La pérdida evolutiva de esta enzima ha sido relacionada al poder antioxidante del ácido úrico. La concentración plasmática se encuentra entre 4,5 a 6,5 mg/dl y alrededor del 98% existe en forma de urato sódico. Esto es debido a que su pKa es de 5,75 y a pH plasmático la reacción de disociación se desplaza hacia la formación de uratos:



La eliminación corporal de ácido úrico es función prácticamente exclusiva del riñón. Si bien existe una degradación bacteriana intestinal, la concentración de ácido úrico en materia fecal es muy baja. En comparación con la excreción de otros aniones orgánicos, la excreción de ácido úrico es relativamente ineficiente ya que sólo el 10% de urato filtrado es excretado. La filtración glomerular de ácido úrico es libre en virtud de no estar unido a proteínas plasmáticas. El manejo renal del ácido úrico se limita al TCP en donde la hipótesis clásica reconoce cuatro componentes: 1) el urato filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal en un 99-100% con un remanente en el lumen tubular de 0-2% del urato filtrado, 2) posteriormente se produce una fase de secreción tubular activa de alrededor del 50% de la cantidad del urato inicialmente filtrado, 3) en la porción recta del TCP vuelve a reabsorberse en un valor cercano al 80% del secretado y 4) el ácido úrico excretado en la orina es, aproximadamente, el 10% de la cantidad de urato filtrado.

Consecuentemente el urato excretado deriva casi por completo de la secreción.

El mecanismo de secreción posee dos componentes: el pasaje a través de la membrana luminal y la salida hacia el espacio peritubular. El paso por la membrana luminal se encuentra mediado por, al menos, 3 sistemas de transporte (Figura 13.5):

- Un contrantransportador electroneutro urato-anión orgánico, denominado URAT-1, localizado en la membrana luminal y codificado por el cromosoma 11q13.9 del gen SLC22A1. Dicho transportador,

identificado en el año 2002, forma parte de la familia de los transportadores aniónicos orgánicos (OAT). El URAT-1 es altamente específico y a dicho nivel actúan los fármacos uricosúricos. Este transportador reabsorbe el ácido úrico en intercambio con aniones orgánicos monocarboxílicos intracelulares como ser lactato, butirato, nicotinato, betahidroxibutirato y z. La concentración intracelular de aniones orgánicos monocarboxílicos depende, a su vez, de la reabsorción de los mismos desde el lumen tubular en cotransporte con sodio, mediante un cotransportador codificado por el gen SLC5A8.

- Un transportador voltaje dependiente, denominado GLUT-9S (véase más adelante).
- Las isoformas OAT2 y OAT4 de la familia de transportadores de aniones orgánicos que estimula el ingreso de urato en contrantransporte con aniones orgánicos dicarboxílicos intracelulares. La concentración intracelular de estos últimos es asegurada por la actividad de las isoformas OAT1 y OAT3 de la familia de transportadores de aniones orgánicos.

La salida hacia el espacio peritubular se realiza por dos sistemas de transporte localizados en la membrana basolateral.

- Un transportador voltaje dependiente URATv1 (OATv1), codificado por el gen SLC2A9, que facilita la salida de urato de la célula. En virtud de pertenecer a una familia de proteínas facilitadoras del transporte de hexosas (fructosa, glucosa), dicho transportador fue posteriormente denominado como GLUT-9. Existen dos isoformas del transportador GLUT-9, las expresadas predominantemente en la membrana basolateral (GLUT-9L) y las expresadas con exclusividad en la membrana luminal (GLUT-9S).
- Las isoformas OAT1 y OAT3 de la familia de transportadores de aniones orgánicos que estimula el egreso de urato en contrantransporte con el ingreso de aniones orgánicos dicarboxílicos provenientes del capilar peritubular.

Si bien, como se señaló previamente, la

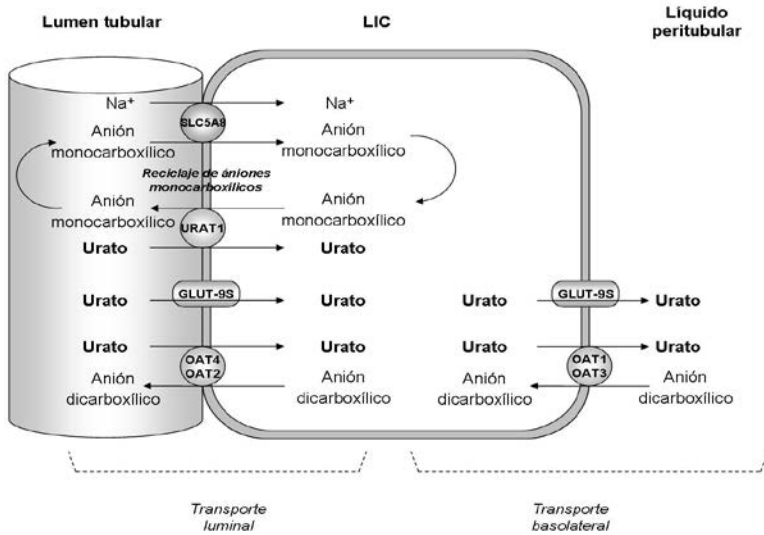


Figura 13.5: Representación esquemática de los sistemas de transporte involucrados en el manejo renal del ácido úrico. Para mayor detalle refiérase al texto.

excreción de este ácido es el 10% de la cantidad filtrada, existe una amplia variación interindividual. En personas con baja excreción, la concentración sérica de ácido úrico se eleva, permitiendo de esa manera normalizar su excreción. Una característica particular del ácido úrico es su insolubilidad a pH ácido, razón por la cual, tiene tendencia a cristalizarse en la orina y favorecer la formación de litiasis renal.

Secreción de cationes orgánicos

A nivel del TCP existe una gran variedad de sistemas de transporte que se encuentran cercanamente relacionados con aquellos que actúan con los aniones orgánicos. A pesar de la existencia de la amplia variedad de transportadores, una multiplicidad de sustancias endógenas y exógenas compiten con los mismos y los transportadores manifiestan una limitación del T_m . Los cationes orgánicos ingresan al interior celular desde el capilar peritubular a través de la membrana basolateral mediante un sistema de transportadores perteneciente a la familia de los OAT; la extrusión se efectúa a nivel de la membrana luminal por un sistema de contratransporte en donde el catión orgáni-

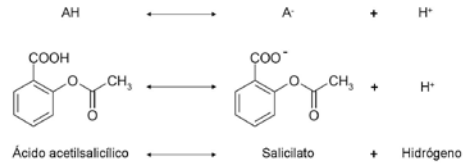
co se intercambia por un ión H^+ . Este sistema de transporte secretor, al igual que los aniones orgánicos, es particularmente importante para aquellos compuestos orgánicos que se encuentran ampliamente unidos a proteínas plasmáticas y, por ende, encuentran una limitación para su libre filtración glomerular. No obstante es importante aclarar que una gran variedad de cationes orgánicos no se encuentran unidos a proteínas y experimentan tanto el proceso de filtración como el de secreción.

Influencia del pH en el movimiento bidireccional epitelial de compuestos orgánicos débiles: Los sistemas de transporte presentes en el TCP secretan sólo moléculas que se encuentran ionizadas. Mientras que los ácidos y bases fuertes se encuentran prácticamente ionizados en forma completa a pH 7,4, los ácidos y bases débiles sólo presentan una disociación parcial. Dicha disociación depende de la relación existente entre el pH del líquido tubular y la constante de disociación del ácido débil o base débil (pK_a o pK_b). En contraposición, los compuestos orgánicos que no se encuentran ionizados, son altamente liposolubles y difunden pasivamente a través de la bicapa lipídica del epitelio tubular. Cualquier ácido o base débil que se filtre libremente tiene, en teoría, la mis-

ma concentración en el líquido tubular que la presente en plasma. Conforme atraviesa el sistema tubular, la reabsorción de agua concentra progresivamente dichos compuestos generando un gradiente de concentración que permite la reabsorción. Como la forma no ionizada es lo suficientemente liposoluble para atravesar la membrana, la reabsorción pasiva solo es posible si el compuesto se encuentra en dicho estado. Por ende, la reabsorción es gobernada por la diferencia de concentración de la forma no ionizada y no por el gradiente de concentración total del anión o catión orgánico. El mismo principio se aplica para la secreción si el gradiente de concentración lo favorece. De esta manera, los ácidos y bases débiles no ionizados exhiben un transporte bidireccional acorde al gradiente de concentración existente para cada uno de ellos.

El ácido acetilsalicílico (ampliamente conocido como “aspirina”), al igual que muchos otros compuestos (Tabla 13.4), es un ácido orgánico débil y ampliamente utilizado en la práctica clínica con un pKa de 3,0. La reacción

de disociación es la siguiente:



Esta reacción bidireccional depende del pH del líquido tubular. Si el pH es ácido la reacción descrita se desplaza hacia la izquierda incrementando la forma no ionizada difusible (ácido acetilsalicílico) e incremento de su concentración intratubular secundario a la reabsorción de agua. Esto conduce a la creación de un gradiente de concentración y reabsorción pasiva del ácido. Si el pH del líquido tubular es alcalino, la reacción se desplazará en sentido inverso, es decir hacia la derecha, con incremento de la forma iónica (salicilato) y, consecuentemente, no difusible. Así, la forma ionizada no puede ser reabsorbida y es excretada en la orina. Este proceso se denomina difusión por atrapamiento.

Puede entonces deducirse que *la acidifica-*

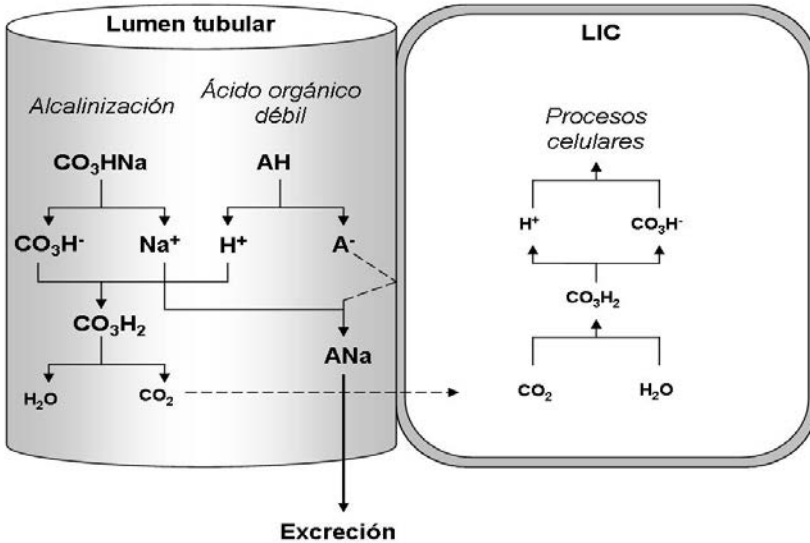


Figura 13.6: Mecanismo por el cual la alcalinización urinaria estimula la secreción y consecuente excreción de ácidos orgánicos débiles. La alcalinización, en este ejemplo con bicarbonato de sodio, provee de una base aceptora de H⁺. El ácido orgánico débil, por ejemplo ácido acetilsalicílico, cede su protón para unirse con el bicarbonato y formar ácido carbónico. Al ceder su protón, el ácido acetilsalicílico origina su base conjugada denominada salicilato que, al estar ionizada, no es permeable al epitelio tubular renal y queda confinada ó “atrapada” en el lumen. El salicilato se une al sodio proveniente del bicarbonato para ser excretado como sal (salicilato de sodio). Así, alcalinización del líquido tubular, fuerza la excreción del ácido (ácido acetilsalicílico) en forma de sal (salicilato de sodio) formada a partir de su base conjugada (salicilato).

ción de la orina favorece la reabsorción de ácidos orgánicos débiles en tanto que la alcalinización favorece su secreción y por lo tanto, se excreción. Este concepto explica la alcalinización intencional de la orina como una medida terapéutica ante un cuadro de intoxicación por ácido acetilsalicílico (Figura 13.6).

El manejo tubular de bases orgánicas débiles se encuentra gobernado por los mismos principios pero en forma contraria, es decir que *la alcalinización urinaria favorece la reabsorción de bases orgánicas débiles en tanto que la acidifica-*

ción del líquido tubular favorece su secreción y, por lo tanto, se excreción.

Consecuentemente, los procesos de acidificación (ej, cloruro de amonio) y alcalinización (ej, bicarbonato de sodio) urinarios poseen una importancia trascendental dado que muchas drogas, metabolitos de drogas y una amplia gama de moléculas orgánicas exógenas son ácidos o bases débiles. La posibilidad de modificar los procesos de reabsorción y secreción constituyen eventos clínicos de inestimable utilidad.

Bibliografía

1. Barrett MP, Walmsley AR, Gould G W. Structure and function of facilitative sugar transporters. *Curr Opin Cell Biol.* 1999. 11:496 – 502.
2. Best y Taylor: “Bases Fisiológicas de la Práctica Médica” 12ª edición. Cap 29; p 551-559.
3. Brown GK. Glucose transporters: structure, function and consequences of deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2000. 23:237 – 246.
4. Camargo MJ. Renal hydrolysis of absorbed protein: influence of load and lysosomal pH. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 1984; 247:F656-F664.
5. Czech MP, Corvera S (1999) Signaling mechanisms that regulate glucose transport. *J Biol Chem* 274(4):1865-1878.
6. Diez-Sampedro A, Hirayama BA, Oswald C, Gorboulev V, Baumgarten K, Volk C, Wright EM, Koepsell H. A glucose sensor hiding in a family of transporters. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003. 100:11753 -11758.
7. Eaton D. Pooler J. Fisiología renal de Vander. Mc Graw Hill. 2006. Cap 5; p 60-72.
8. Godoy A, Ulloa V, Rodriguez F, Reinicke K, Yanez AJ, Garcia M de L, Medina RA, Carrasco M, Barberis S, Castro T, Martinez F, Koch X, Vera JC, Poblete MT, Figueroa CD, Peruzzo B, Perez F, Nualart F. Differential subcellular distribution of glucose transporters GLUT 1-6 and GLUT 9 in human cancer: Ultrastructural localization of GLUT 1 and GLUT 5 in breast tumor tissues. *J Cell Physiol.* 2006. 207:614 – 627.
9. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB, eds. Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem-based approach (4th ed.). Philadelphia:Saunders;2010. p. 314-63.
10. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT 1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain. *Eur J Pediatr.* 2002. 161:295 - 304.
11. Mastick CC, Aebersold R, Lienhard GE. Characterization of a major protein in GLUT 4 vesicles. Concentration in the vesicles and insulin-stimulated translocation to the plasma membrane. *J Biol Chem.* 1994. 269:6089- 6092.
12. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Häring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Rev.*2000. 21:585-618.
13. Scheepers A, Joost H G, Schurmann A. The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004. 28:364 - 371.
14. Schnermann J. Sayegh S. *Kidney Physiology.* Lippincott – Raven. 1998. Cap 9; p119-128.
15. Segura J. Ruilope LM. Contribution of the kidney to glucose homeostasis. *Medicina Clínica.* 2013;141;26-30.
16. Shutskaia Zh V. The role of the kidneys in the regulation of osmolality and concentrations of cations in the blood serum in hyperglycemia. *Human Physiology.* 2008; 34; 601-607.
17. Wright EM. Glucose galactose malabsorption. *Am J Physiol.* 1998. 275: G879 - 882.
18. Wright FS. Flow-dependent transport processes: filtration, absorption, secretion. *American Journal of Physiology - Renal Physiology.* 1982;243;F1-F11.
19. Wu X, Freeze HH. GLUT 14, a duplicon of GLUT 3, is specifically expressed in testis as alternative splice forms. *Genomics.* 2002. 80(6):553 – 557

Sección

05

Depuración renal

Circulación renal y filtración glomerular

14

Agüero R., Mujica G., Aranalde G.

Introducción

El riñón es un órgano homeostático y como tal contribuye con el mantenimiento de la composición y el volumen del líquido extracelular (LEC); y participa en la regulación a largo plazo de la presión arterial. Estas funciones justifican la importancia de conocer la fisiología de la circulación renal, ya que de ella depende gran parte de la actividad de este órgano.

Origen y disposición anatómica de la circulación renal

Los vasos sanguíneos renales se distribuyen en redes microvasculares con características estructurales y funcionales diferentes. Ellas son la red capilar glomerular, la peritubular cortical y la microcirculación que nutre y drena la región medular interna.

Cada riñón recibe sangre de la arteria renal, rama directa de la aorta abdominal. Esta se divide en varias arterias segmentarias antes de penetrar el parénquima renal. La oclusión accidental, o provocada en animales de experimentación con la finalidad de obtener modelos de insuficiencia renal crónica, permite observar al área de infarto en el territorio correspondiente al vaso ocluido. Las arterias segmentarias penetran en el riñón por el íleo y ascienden hacia la zona cortical pasando a través de las columnas de Bertin, entre las pirámides, constituyendo arterias interlobulares. En la base de las pirámides, éstas se arquean entre la corteza y la médula renal configurando las arterias arcuatas o arciformes (*arcus*, arco). En las arterias arcuatas tienen su origen una serie de arterias interlobulillares que pasan entre los lobulillos renales. De ellas nacen, ya en la corteza renal y en ángulos más o menos rectos, las arteriolas aferentes (de *afferens*, que lleva). Cada arteriola aferente penetra en una concavidad provista por la capsula de Bowman y se capilariza en una

red profusa en forma de ovollo: el glomérulo (de *glomus*, ovollo). Esta red glomerular converge en una única arteriola eferente (de *ex*, fuera de) que transporta la sangre fuera del glomérulo. Las arteriolas eferentes vuelven a capilarizarse alrededor de los túbulos renales corticales constituyendo la red capilar peritubular (Figura 14.1).

Los glomérulos renales pueden ocupar una posición cercana a la superficie renal, mediana o finalmente cercana al borde córtico-medular o yuxtamedular. Las arteriolas eferentes de estos últimos dan origen a un sistema de vasos particulares que son capilares largos que acompañan a los túbulos a lo largo de la zona medular y se denominan *vasos rectos*. Los capilares peritubulares se reúnen luego para formar primariamente las venas peritubulares, luego las venas interlobulillares (que además drenan la sangre de los vasos rectos) y, posteriormente, las venas arcuatas. Éstas últimas desembocan en las venas interlobulares que transcurren entre las pirámides renales y finalmente drenan en la única vena renal que sale por el hilio y desemboca en la vena cava inferior.

Perfil de presiones en la unidad nefrovascular y dinámica de los capilares glomerulares y peritubulares

El flujo sanguíneo renal tiene un valor aproximado entre 1.0 a 1.2 L/min. Para generar este flujo y teniendo en cuenta la ley general de flujo

$$\text{Flujo} = \frac{\text{Diferencia de presión arterio - venosa}}{\text{Resistencia}}$$

es necesaria una diferencia de presión entre la entrada y la salida del territorio vascular renal. A nivel de la arteria renal la presión de perfusión es de 90 a 100 mm Hg coincidiendo con la presión aórtica media mientras que en la vena renal es menor a 10 mm Hg. Esta caída de presión se produce principalmente en dos sectores: el primer sector es preglomerular, la arteriola aferente, mientras que el segundo sector es postglomerular, la arteriola eferente (Figura 14.2). Se conforma entonces un perfil de presiones hidrostáticas a lo largo de la circulación renal determinado por las características estructurales del territorio aferente y eferente que guarda relación con la función que cumplen dichos territorios.

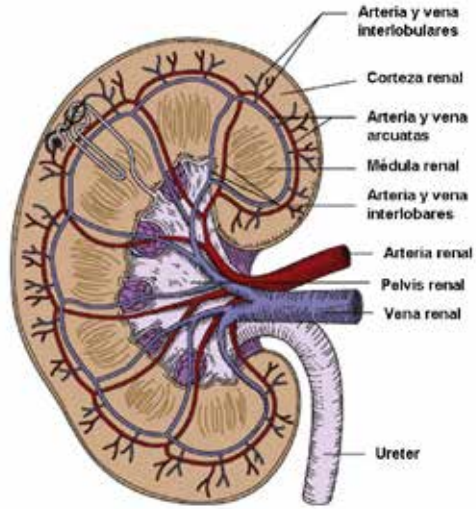


Figura 14.1: Esquema representativo de las principales estructuras anatómicas del riñón.

Debido a la disposición anidada de los capilares que se extienden entre la arteriola aferente y la eferente, la presión en el territorio glomerular se mantiene elevada, o bien decrece levemente, para favorecer la filtración glomerular que así puede ser regulada con precisión. En el territorio peritubular la presión vuelve a caer lentamente cobrando importancia la presión oncótica, ejercida por las proteínas, que favorece los procesos de reabsorción tubular. Por otro lado, los aumentos del flujo sanguíneo renal son posibles ya que la resistencia en general es baja (Figura 14.2).

Interrelaciones entre el flujo sanguíneo renal y la dinámica de filtración glomerular

El movimiento de líquidos a través de las paredes de los capilares puede ser analizado a partir del principio de Starling el cual postula que la velocidad y dirección de los líquidos están regidas por el equilibrio de las presiones hidrostática y oncótica y se expresa con la siguiente ecuación:

$$C = K_f [(P_{hc} - P_{hi}) - (p_c - p_i)]$$

donde C es flujo, K_f coeficiente de filtración, P_{hc} presión hidrostática capilar, P_{hi} presión hidrostática intersticial, p_c presión oncótica capilar y p_i presión oncótica intersticial. Un valor

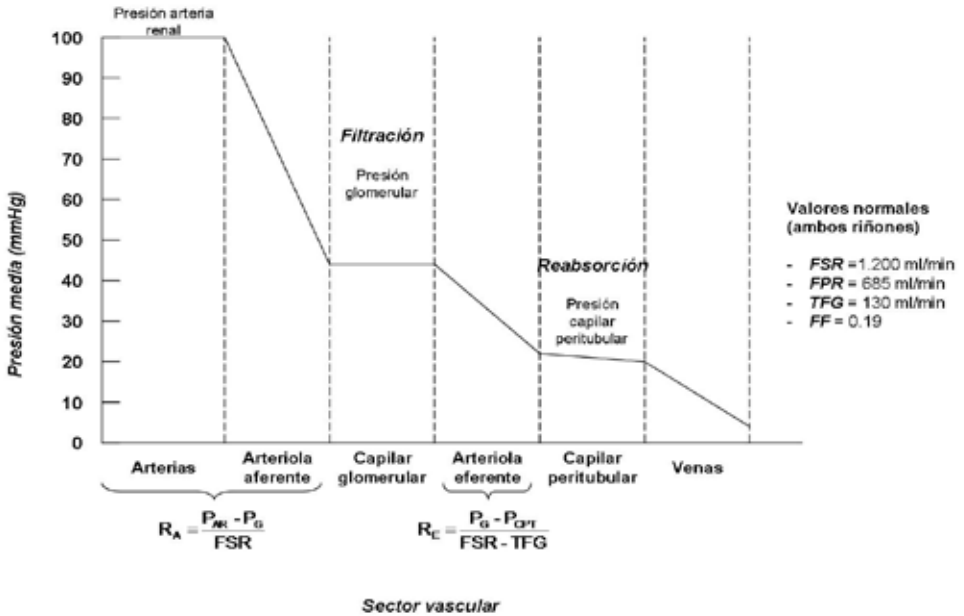


Figura 14.2: Presiones vasculares correspondientes a cada sector constitutivo del nefrón. Se indican los lugares de mayor resistencia y las variables que la determinan. FSR: flujo sanguíneo renal, FPR: flujo plasmático renal, TFG: tasa de filtración glomerular, FF: fracción de filtración, RA: resistencia de arteriola aferente, PG: presión glomerular, RE: resistencia en arteriola eferente, PCT: presión capilar peritubular.

positivo significa filtración neta y un valor negativo reabsorción neta. De este modo, la expresión $[(P_h_c - P_h_i) - (p_c - p_i)]$ se la denomina *presión neta de ultrafiltración*. A nivel del capilar sistémico extrarrenal, en el extremo arterial, el equilibrio de presiones determina una filtración neta de aproximadamente + 16 mm Hg y en el extremo venoso se produce una reabsorción de - 14 mm Hg. La escasa diferencia en estos valores muestra que la filtración y la reabsorción prácticamente se equilibran. Si promediáramos la presión de filtración neta a lo largo del capilar se obtiene un valor medio de 8 mm Hg. El ligero exceso de plasma filtrado hacia el intersticio, que en todos los capilares extrarrenales es probablemente inferior a 2 ml/min, retorna a la circulación por el sistema linfático evitando de este modo la formación de edemas.

El capilar glomerular exhibe diferencias con el sistémico extrarrenal (Figura 14.3) debido a dos razones: 1) el intersticio lo representa la cápsula de Bowman en donde la concentración de proteínas es prácticamente nula y 2) el capilar glomerular se encuentra entre dos resistencias arteriales (arteriola aferente y eferente).

De este modo la ecuación de Starling puede reescribirse de la siguiente manera:

$$VFG = K_f [(P_h_c - P_{h_{CB}}) - p_c]$$

donde VFG es la velocidad de filtración glomerular, K_f coeficiente de filtración, P_h_c presión hidrostática capilar, $P_{h_{CB}}$ presión hidrostática de la cápsula de Bowman y p_c presión oncótica capilar. Se omite deliberadamente la presión oncótica de la cápsula de Bowman (p_{CB}) debido a su valor prácticamente nulo.

La presión neta de ultrafiltración en función de la longitud del capilar glomerular varía de la que existe en los capilares extrarrenales. Dos aspectos significativos se destacan: 1) la presión hidrostática de los capilares glomerulares permanece prácticamente constante a diferencia de los capilares extrarrenales en donde se observa una marcada disminución; esto se explica por la presencia de la existencia de una alta resistencia arteriolar en el extremo eferente del capilar glomerular y una baja resistencia venosa postcapilar en el capilar extrarrenal y 2) como consecuencia del gran volumen de plasma filtrado en los capilares

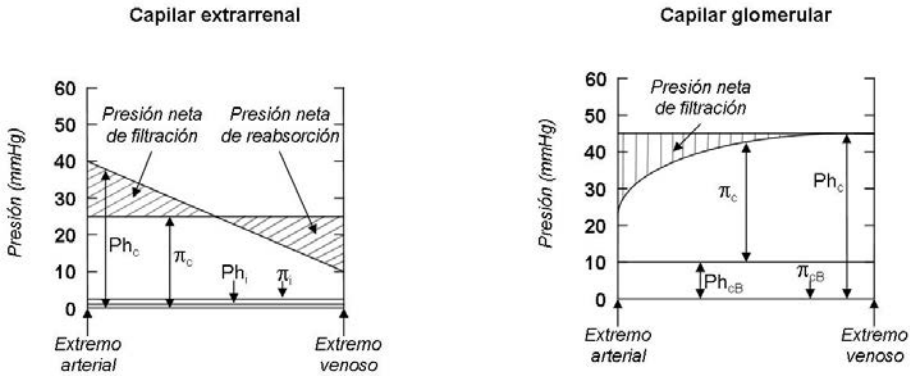


Figura 14.3: Comparación de las fuerzas de Starling en un capilar extrarrenal y glomerular. Ph_c : presión hidrostática (hidráulica) capilar, π_{cB} : presión oncótica de la cápsula de Bowman, Ph_{cB} : presión hidrostática (hidráulica) de la cápsula de Bowman, π_c : presión oncótica capilar, π_i : presión oncótica intersticial (hidráulica) intersticial. Para detalles véase el texto.

glomerulares la presión oncótica se eleva a lo largo de su recorrido mientras que en los capilares extrarrenales se mantiene relativamente constante.

En el capilar glomerular la filtración ocurre en el extremo aferente, al igual que en el extrarrenal. El equilibrio de filtración se alcanza alrededor de la mitad de su longitud en el capilar extrarrenal, en tanto que en el glomerular el cese de movimiento de líquido tiende a localizarse en el extremo eferente.

Aún existen ciertas dudas respecto si en el capilar glomerular se alcanza un equilibrio de filtración o bien presenta un patrón de filtración continua (véase más adelante).

En el capilar glomerular, las fuerzas que favorecen la filtración son la presión hidrostática (hidráulica) capilar (Ph_c) y la presión oncótica de la cápsula de Bowman (π_{cB}). Las que se oponen son la presión oncótica del capilar glomerular (π_c) y la presión hidrostática de la cápsula de Bowman (Ph_{cB}). A nivel del capilar glomerular la Ph se mantiene cercana a los 45 mm Hg y no experimenta prácticamente variación a lo largo todo el sector. La π_c posee un comportamiento totalmente diferente ya que incrementa su valor desde los 25 mm Hg hasta los 35 mm Hg; tal comportamiento lo explica la progresiva concentración de las

Tabla 14.1: Fuerzas implicadas en la filtración glomerular discriminadas en arteriolas aferente y eferente. En la arteriola aferente existe una filtración neta de 10 mmHg y en la arteriola eferente la filtración neta es de cero. Nótese que la fuerza que determina dicha diferencia es la modificación de la presión oncótica capilar glomerular. En el capilar extrarrenal la presión de ultrafiltración es de 2 mmHg, 5 veces menor que el capilar glomerular. Ph_c : presión hidrostática (hidráulica) capilar, π_{cB} : presión oncótica de la cápsula de Bowman, Ph_{cB} : presión hidrostática (hidráulica) de la cápsula de Bowman, π_c : presión oncótica capilar, π_i : presión oncótica intersticial, Ph_i : presión hidrostática (hidráulica) intersticial.

Capilar glomerular			Capilar extrarrenal		
Presiones	Extremo aferente	Extremo eferente	Presiones	Extremo aferente	Extremo eferente
Filtración					
Ph_c	45	45	Ph_c	40	10
π_{cB}	0	0	π_i	3	3
Reabsorción					
Ph_{cB}	10	10	Ph_i	2	2
π_c	25	35	π_c	25	25
Presión neta de filtración ($Ph_c - Ph_{cB}$) - ($\pi_c - \pi_{cB}$)	+ 10	0	Presión neta de filtración ($Ph_c - Ph_i$) - ($\pi_c - \pi_i$)	+ 16	- 14

proteínas conforme se produce la filtración a lo largo del capilar glomerular. En la cápsula de Bowman, inicio ciego del sistema tubular renal, la P_h alcanza aproximadamente 10 mm Hg y la π es prácticamente cero debido a que la filtración de proteínas es sumamente escasa. De esta forma se generan gradientes diferentes en el extremo aferente y eferente del capilar glomerular (Tabla 14.1) que determinan una presión neta de ultrafiltración de 10 mm Hg.

Antes de alcanzar la cápsula, el fluido debe atravesar la barrera de filtración glomerular (BFG). Los elementos constitutivos de la BFG representan básicamente una estructura que permite el pasaje del plasma pero retiene los elementos formes y las proteínas plasmáticas en el capilar glomerular por mecanismos sumamente complejos. El fluido que se acumula en el espacio de Bowman constituye entonces un verdadero ultrafiltrado de la sangre.

En condiciones fisiológicas la K_f es una constante que agrupa el área de la membrana de filtración y su conductividad hidráulica. Estos valores pueden cambiar en presencia de patologías renales (hipertensión, diabetes y glomeruloesclerosis).

A medida que se filtran volúmenes de plasma se incrementa la concentración de las proteínas retenidas en la luz del capilar glomerular y en consecuencia aumenta la presión oncótica que ellas ejercen, imponiendo cierto freno a la filtración. La presión hidrostática del espacio de Bowman en cambio, se mantiene constante debido a la distribución del filtrado hacia los túbulos renales y, dado que prácticamente no hay proteínas en este espacio. Las fuerzas que determinan la filtración son las que actúan desde el capilar glomerular.

En el riñón humano las fuerzas que rigen la filtración y la K_f adquieren valores que permiten la filtración a lo largo de todo el capilar glomerular hasta que se constituye la arteriola eferente, vale decir que prevalece el patrón de filtración continua. En algunas especies animales sin embargo se ha podido comprobar la presencia de un patrón de equilibrio de filtración. En estos el filtrado procede con gran rapidez y la presión oncótica del capilar glomerular, que se opone a la filtración, se eleva lo suficientemente rápido como para igualar a la presión hidrostática del capilar en algún lugar de

este antes de que se constituya en arteriola eferente. Al equilibrarse las fuerzas actuantes (presión efectiva de filtración = 0 mmHg) la filtración neta cesa, este patrón se denomina entonces “equilibrio de filtración”. Como consecuencia del mismo un sector del capilar permanece sin filtración aunque conserva la capacidad para hacerlo representando así un sector de reserva funcional.

En estas condiciones el aumento del flujo sanguíneo renal puede reducir la velocidad con la que se disipa el gradiente efectivo de filtración y este continuar en aquellos sectores que constituyen una reserva, generando un incremento proporcional de la VFG sin que se modifique la presión del capilar glomerular. Esto no ocurre en el caso del patrón de filtración continua en el que el aumento de flujo renal, solo produce un modesto aumento de la VFG a expensas de la dilución de las proteínas y no por reclutamiento de sectores capilares no filtrantes.

Evidencias actuales *sugieren que, en el ser humano, prevalece el patrón de filtración continua.*

Resumiendo, en este proceso a lo largo del capilar glomerular el plasma es filtrado a una velocidad aproximada de 130 ml/min. La relación entre la magnitud de filtrado y el flujo plasmático circulante en un minuto se denomina fracción de filtración y alcanza en el hombre un 20 % (un 20% del FPR es filtrado por ambos riñones en un minuto). Los factores que podrían modificar la magnitud de la filtración incluyen cambios en la presión hidrostática del capilar glomerular, en el flujo sanguíneo renal, en la superficie disponible para la filtración y en la actividad de las células mesangiales.

La membrana de filtración. Relación estructura - función

Tradicionalmente se ha descrito a la (BFG) como una estructura compuesta por tres elementos: a) el endotelio capilar fenestrado, b) una membrana basal glomerular (MBG) acelular y c) los espacios entre células epiteliales podocitarias que bordean la cápsula de Bowman, denominado diafragma de la hendidura de filtración. Desde el año 2009 se ha propuesto que la BFG está compuesta por cinco capas; agregando a las tres existentes la capa de la superficie endotelial y el espacio subpodocitario.

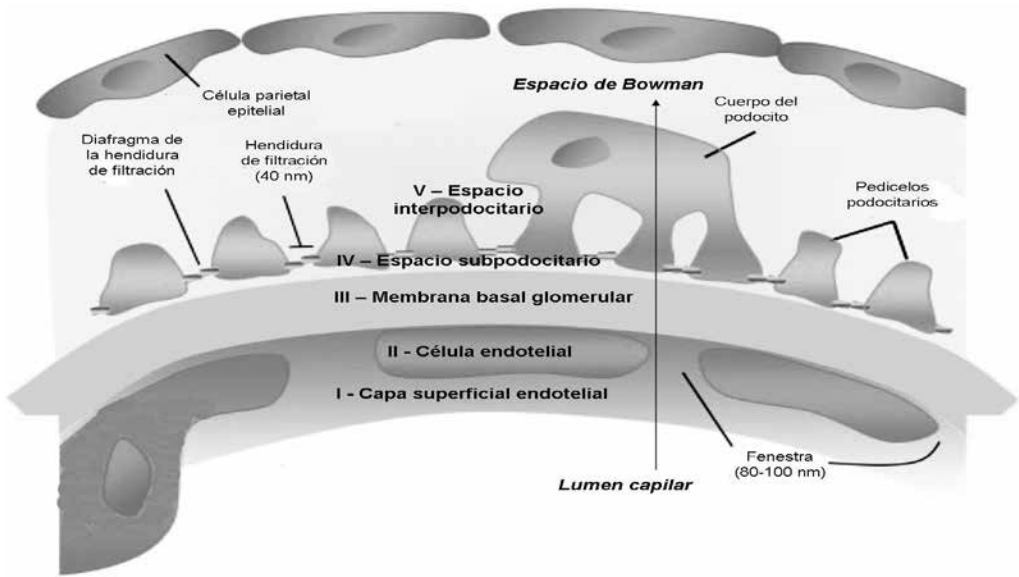


Figura 14.4: Elementos constitutivos de la barrera de filtración glomerular.

Así, la BFG queda conformada por cinco capas que, desde el lumen del capilar glomerular hasta el espacio de Bowman son las siguientes (Figura 14.4):

1. Capa superficial endotelial.
2. Endotelio capilar glomerular con sus fenestraciones.
3. Membrana basal glomerular con sus tres capas constitutivas.
4. Espacio subpodocitario.
5. Espacio interpodocitario.

El agua, los electrolitos, la glucosa, los aminoácidos y otros compuestos exógenos y endógenos con radio molecular menos de 20 nm son filtrados libremente desde la sangre hacia el espacio de la cápsula de Bowman, pero aquellas partículas con diámetro mayor a 50 nm son virtualmente excluidas del filtrado glomerular. Un análisis más detallado nos permitirá comprender donde radica esta propiedad filtrante:

a) **Capa superficial endotelial:** La capa superficial endotelial (CSE) es una red de carbohidratos que reviste la membrana luminal y las fenestras de las células endoteliales glomerulares. Los proteoglicanos son constituyentes secretados por la membrana de la célula endotelial unidos a la CSE. Se hallan compuestos por un núcleo proteico (incluyendo perlecan, sindican y versican de las células endoteliales) unidos por en-

laces covalentes con glucosaminoglicanos de cadenas laterales. La CSE se encuentra complementada por una capa que adsorbe proteínas plasmáticas, incluyendo la albúmina. La disposición y orientación espacial de sus componentes hace a la CSE un elemento sumamente importante como elemento de filtración y contribuye asimismo a la presión hidráulica.

- b) **Células endoteliales:** Los poros del endotelio fenestrado del capilar glomerular tienen un diámetro entre 70 a 100 nanómetros, con lo cual solo detienen el pasaje de glóbulos rojos y blancos.
- c) **Membrana basal:** La MBG es una estructura laminar continua tridimensional formada por dos capas finas (la lámina rara interna y la lámina rara externa) y una capa central gruesa, la lámina densa. Posee poros entre 40 a 60 nanómetros de diámetro y un espesor de 240 a 370 nm. La MBG se encuentra constituida principalmente por moléculas secretadas por las células adyacentes tales como glicoproteínas, como el colágeno de tipo IV (el mayor constituyente colagenoso), laminina, fibronectina y nidogén (ó entactina) 1, nidogén 2 y proteoglicanos heparansulfato como la agrina, perlecan y fibronectina. El colágeno tipo IV es el mayor constituyen-

te colagenoso de la MBG. Se trata de un heterotrímero que consta de un dominio carboxiterminal no colagenoso. Las moléculas del colágeno IV pueden asociarse a través de este dominio para formar dímeros, y por medio de sus terminaciones amino formar tetrámeros. Las macromoléculas de colágeno tipo IV (compuesto predominantemente por las cadenas con isoformas $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$) son unos bastones flexibles de aproximadamente 400 nm de largo. La cadena $\alpha 3$, una de las proteínas más abundantes, se ensambla con las demás cadenas para formar unas estructuras altamente ordenadas llamadas protómeros. Estos son la unidad básica del andamiaje de la membrana basal y alrededor de ellos se ensamblan otras moléculas constituyentes de la MBG. En las tres capas, los glucosaminoglicanos de heparán sulfato, actúan como sitios aniónicos; la remoción de ellos resultan en un incremento de la permeabilidad. Las hebras que forman la red de la MBG consisten en agregados de, al menos, cinco sustancias: el colágeno tipo IV, tres glicoproteínas (laminina, nidogén y fibronectina) y un proteoglicano (heparán-sulfato). Cumple función como filtro basado en la carga de la molécula.

- d) Espacio subpodocitario: En base a recientes y detalladas reconstrucciones tridimensionales del espacio urinario a nivel del corpúsculo renal utilizando técnicas avanzadas de microscopía electrónica, se ha podido demostrar la existencia de tres espacios urinarios interconectados pero estructuralmente diferentes: 1) el espacio subpodocitario (ESP), 2) el espacio interpodocitario (EIP) y 3) el espacio urinario de Bowman propiamente dicho. El espacio subpodocitario (ESP) se encuentra limitado por el soma de los podocitos y sus prolongaciones por un lado y por la membrana basal glomerular subyacente por otro. El ESP cubre el 60% de la superficie de filtración de la MBG. El fluido que ingresa a este restrictivo espacio sale a través de estrechas estructuras simil poros localizados en la periferia de los podocitos denominados poros de salida del ESP.

- e) Espacio interpodocitario: La otra división urinaria es el espacio interpodocitario (EIP), el cual constituye el sistema de drenaje de los glomerulos. El fluido filtrado en el centro del glomérulo debe drenar por el filo del mismo hasta alcanzar el sistema tubular, acción llevada a cabo en el EIP. Los canales del EIP se contraen para formar un poro previo a la apertura hacia el tercer espacio urinario, conocido como el tradicional espacio de Bowman, descrito en 1842. El ESP es altamente restrictivo al flujo. Ha sido calculado que la resistencia hidráulica de dicho espacio es 2,5 veces mayor que la BFG subyacente y que la magnitud de dicha resistencia es exquisitamente sensible a las variaciones de los poros de salida del ESP. Esto indica que ésta última estructura podría ser el principal regulador de la presión extravascular en el ESP. Estas consideraciones sugieren un rol fisiológico del podocito en la regulación del fluido glomerular a través de la mayoría de la BFG y obliga a reconsiderar los conceptos previos tradicionales.

El epitelio visceral de la cápsula de Bowman está constituido por células que emiten prolongaciones parecidas a pies (podocitos) que envuelven a los capilares glomerulares. En las separaciones entre los pies se encuentran las hendiduras o diafragma de filtración; cada una de ellas contiene compuertas cubiertas por un fino diafragma perforado por poros de 40 nanómetros. El diafragma de filtración está compuesto por una serie de proteínas como la nefrina (NPHS1), NEPH-1, podocina (NPHS2), α -actinina 4 (ACTN4) y CD2-AP. Esta estructura funciona principalmente como filtro de tamaño para las proteínas e incluyen las dos últimas estructuras referidas en la composición de la BFG (véase capítulo de Histología renal).

Por su parte, las células mesangiales, también emiten pies, más pequeños que los podocitos que se insinúan entre estos y el endotelio y proveen sostén estructural a los capilares glomerulares. Es probable que interfieran en la filtración, secretan la matriz extracelular, exhiben actividad fagocítica, removiendo macromoléculas que quedan en el mesangio, y secretan prostaglandinas y citoquina proinflamatorias. Cumplirían un rol activo

en el control del flujo glomerular o del área de la barrera de filtración, porque contienen proteínas contráctiles similares a las del músculo liso y que se contraen al ser expuestas a ciertas hormonas (angiotensina II), por lo tanto influyen en la capacidad de filtración glomerular.

Factores que determinan la K_f

A partir de estudios efectuados con dextranos se ha comprobado que los factores que influyen en la selectividad de la membrana de filtración son:

- a) Tamaño del soluto. El espacio de filtración de menor diámetro de la BFG es el poro del diafragma o hendidura de filtración. Su valor es de 40 nm y debido al mismo, moléculas con un diámetro superior a éste encuentran una restricción para ser filtradas.
- b) Carga iónica. La barrera en función de la carga se debe a la electronegatividad de la pared capilar. La cantidad de cargas negativas es escasa en la superficie de las células endoteliales, por lo cual se considera que el endotelio es prácticamente permeable a macromoléculas. La contribución principal a la selección del paso de moléculas en función de la carga se debe a dos variables: 1) la presencia de abundantes polianiones en la membrana basal, rica en heparansulfato a expensas de los terminales carboxilatos y 2) los podocitos debido al ácido siálico de las sialoproteínas de la superficie. Dado que la mayoría de las proteínas séricas tienen carga negativa al pH normal de la sangre, éstas tienden a ser rechazadas por fuerzas electrostáticas cuando intentan atravesar la barrera de filtración glomerular, incluso con independencia de su peso molecular. Los compuestos cargados positivamente pasan con mayor facilidad que los neutros y estos mejor que los cargados negativamente, independientemente del tamaño que posean. Esto se atribuye a la carga negativa que poseen las glucoproteínas de la membrana basal y que explica por qué la albúmina que posee varias cargas negativas no atraviesa la barrera, aunque su tamaño la habilitaría.
- c) Forma de las moléculas. Los polímeros

alargados atraviesan más fácilmente que los globulares. Las proteínas plasmáticas en general son polianiones y tienen forma globular, motivo por el cual son fácilmente retenidas en la luz del capilar glomerular. Para moléculas relativamente esféricas, la filtración es muy limitada cuando el radio molecular es superior a 20 nm, y casi nula si es mayor de 40 nm, gracias a la ordenada disposición de las fibrillas de colágeno tipo IV de la matriz glicoproteica de la MBG.

Además de las propiedades de selectividad mencionadas, las células endoteliales sintetizan un gran número de sustancias vasoactivas (ej. el vasodilatador óxido nítrico [NO], y el vasoconstrictor endotelina 1 [ET-1]), importantes en el control del flujo plasmático renal.

Valoración de la filtración glomerular

Es posible aproximar la magnitud de la velocidad de filtración glomerular utilizando el principio de conservación de masa. Si disponemos de una sustancia (S_p) que puede inyectarse en el organismo y reúne ciertas condiciones, como ser:

- a) No tóxica
- b) No altera la función renal
- c) No se acumula ni se metaboliza en el riñón
- d) Filtra libremente
- e) No se reabsorbe
- f) No se secreta

entonces la masa de esa sustancia que se filtra (mg de S_p filtrados cada minuto) o carga filtrada, debe ser igual a su concentración plasmática [S_p]_p por la velocidad de filtración glomerular (VFG):

$$\text{Carga filtrada (mg x min}^{-1}\text{)} = \text{VFG (ml x min}^{-1}\text{)} \times [\text{S}_p]_p \text{ (mg x ml)}$$

Además como S_p no se secreta y no se reabsorbe, todo lo que pasa al túbulo queda atrapado en él y se elimina directamente en la orina como carga excretada.

$$\text{Carga excretada} = V_o \text{ (ml x min}^{-1}\text{)} \times [\text{S}_p]_o \text{ (mg x ml)}$$

donde V_o es orina minutada o volumen minuto de orina. Luego no es difícil comprender que en estas circunstancias exclusivamente,

$$\begin{aligned} \text{Carga filtrada} &= \text{Carga excretada.} \\ \text{VFG} \times [Sp]_p &= V_o \times [Sp]_o \end{aligned}$$

Es sencillo conocer la carga excretada, evaluando $[Sp]_o$ en una muestra de orina recolectada durante 24 horas a fin de establecer además el V_o u orina minutada o volumen minuto de orina. De esta manera, el valor de VFG se obtiene por reordenamiento de la fórmula anterior:

$$\text{VFG (ml/min)} = \frac{V_o \text{ (ml/min)} \times [Sp]_p \text{ (mg/ml)}}{[Sp]_o \text{ (mg/ml)}}$$

Recordemos que esta ecuación permite obtener la magnitud de VFG solo si la Sp reúne las características antes expuestas. Hay dos sustancias que hoy en día se emplean para calcular la VFG ellas son: la inulina y la creatinina. La primera es un compuesto exógeno, mientras que la segunda tiene la ventaja de ser producida en el cuerpo humano como producto del metabolismo proteico y se elimina por orina, solo por filtración con lo cual no es necesario inyectarla. En la práctica clínica la utilización de inulina para estimar la VFG está en desuso. Las determinaciones de creatinina plasmática y urinaria son solicitadas muy frecuentemente.

Los valores obtenidos por medio de estos cálculos no son exactos. Generalmente es necesario utilizar factores de corrección relacionados con el hecho de que la creatinina suele ser secretada en una pequeña proporción y que la técnica utilizada para dosar su concentración en plasma y orina no es lo suficientemente exacta. Los errores se compensan de modo que el valor obtenido para la VFG, aunque aproximado, se torna aceptable y en general ronda los $125 \text{ ml} \pm 15 \text{ ml} \times 1,73 \text{ m}^2$. El valor $1,73 \text{ m}^2$ es de corrección y se relaciona a la superficie corporal de un hombre de estatura media.

Constancia y regulación de la velocidad de filtración glomerular

Para el organismo, es de vital importancia el mantenimiento de un valor constante de

VFG, de otra forma los incrementos o disminuciones de la misma afectarían la función de depuración. Un modo de ejemplificar la importancia de este hecho es analizar que sucede con el nivel estacionario en plasma de un compuesto que solo se elimina por filtración. El compuesto U es producido diariamente por el metabolismo a razón de 12 g/día . Un sujeto A posee un riñón normal que elimina por filtración (180 lt/día) los 12 gramos producidos manteniendo en sangre un nivel constante de U de 6.7 mg/dl ($12 \text{ g}/180 \text{ L}$). Un sujeto B que presente una reducción al 10% del volumen de filtración ($12 \text{ g}/18 \text{ L}$) debería mantener entonces una concentración de 67 mg/dl para poder excretar los 12 g día.

El organismo consta de una serie de mecanismos intrínsecos y extrínsecos que permiten controlar la VFG y el flujo sanguíneo.

Interrelaciones entre el flujo sanguíneo renal y la dinámica de los capilares peritubulares

La sangre que no ha sido filtrada (80%) deja el glomérulo a través de la arteriola eferente para acceder a una segunda red capilar que rodea a los túbulos proximales, asas de Henle, túbulos distales y colectores. Existen interrelaciones entre las redes capilares de distintas arteriolas eferentes. La arteriola eferente proporciona un nuevo punto de resistencia al flujo y la presión hidrostática en los capilares peritubulares descendiendo hasta 15 mm Hg . Esta baja presión hidrostática sumada a la elevada presión oncótica generada por la concentración de las proteínas en el capilar glomerular, fruto del proceso de la filtración, favorecen a este nivel la reabsorción de agua del fluido intersticial por mecanismos pasivos (Figura 14.5). El fluido intersticial es repuesto permanentemente por la reabsorción de agua y solutos proveniente de la luz tubular por mecanismos pasivos y activos. Estos últimos generan gradientes electroquímicos que contribuyen a su vez a la reabsorción de otros solutos.

La red capilar peritubular permite además que unos pocos solutos (aniones y cationes orgánicos, además de ser filtrados sean secretados directamente desde la sangre hacia los túbulos por mecanismos pasivos (capilar -intersticio)

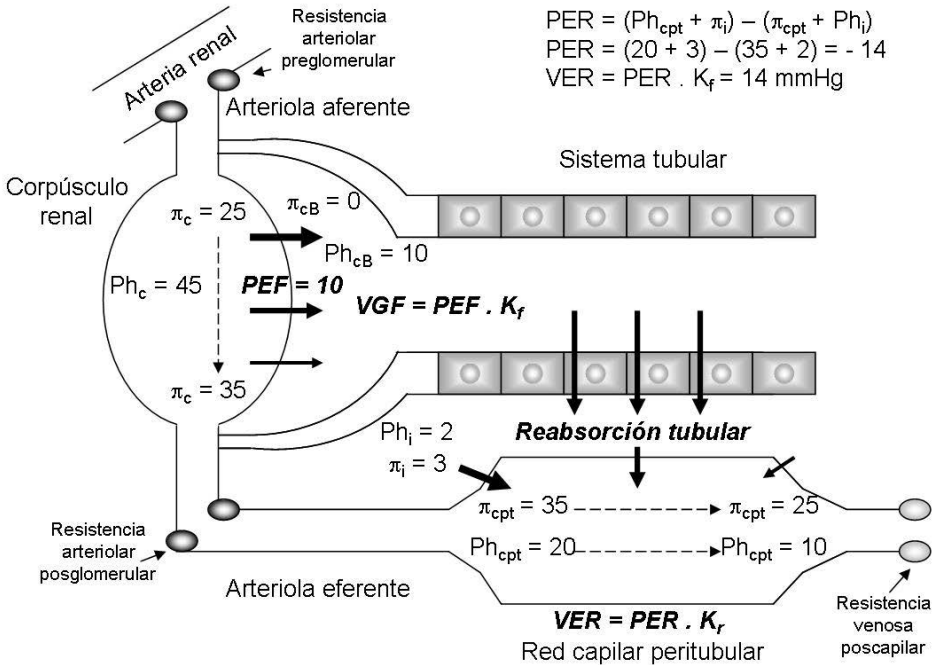


Figura 14.5: Mecanismos implicados en la reabsorción de solutos. Nótese que la presión hidrostática que ingresa a la red peritubular es 25 mmHg menor que la presión hidrostática presente en el extremo eferente del glomérulo (45 mmHg). Esto se explica por la resistencia que impone la arteriola eferente. La presión oncótica se mantiene porque no hubo ganancia ni entrega de líquidos ni proteínas en el tramo recorrido entre la arteriola eferente y el inicio de la red peritubular. De este modo la reabsorción a nivel peritubular se ve favorecida por un gradiente de presión oncótica intersticio-capilar de 32 mmHg. Los valores de presión hidrostática y oncótica con los que la sangre abandona la red capilar peritubular son coincidentes con aquellos que presentan el extremo eferente de un capilar extrarenal (Tabla 14.1). Ph_c : presión hidrostática (hidráulica) capilar glomerular, π_{cb} : presión oncótica de la cápsula de Bowman, Ph_{cb} : presión hidrostática (hidráulica) de la cápsula de Bowman, π_c : presión oncótica capilar glomerular, π_i : presión oncótica intersticial, Ph_i : presión hidrostática (hidráulica) intersticial, π_{cpt} : presión oncótica capilar peritubular, Ph_{cpt} : presión hidrostática (hidráulica) capilar peritubular, PEF: presión efectiva de filtración, VGF: velocidad de filtración glomerular, PER: presión efectiva de reabsorción, VER: velocidad efectiva de reabsorción.

y activos (intersticio-túbulo), incrementando por este medio su velocidad de excreción.

Los capilares medulares

A nivel de la corteza renal las arteriolas eferentes de los glomérulos corticales dan origen a red capilar peritubular cortical. En el límite córtico-medular se encuentran los glomérulos yuxtamedulares que dan origen a la red de vasos rectos que acompañan en su trayecto y en paralelo a las asas de Henle. Emiten una red capilar que rodea a las asas de Henle y a los túbulos colectores medulares y la sangre que dis-

curre por ellos retorna por las venas a la corteza yuxtamedular. De este modo los vasos rectos nacen y mueren en el territorio yuxtamedular. Estas estructuras vasculares exhiben un patrón característico;

- a) reciben menos del 10% del flujo renal.
- b) la velocidad de circulación es muy lenta, ya que un glóbulo rojo tarda aproximadamente 30 segundos en recorrerlos completamente
- c) son muy importantes para la habilidad renal de producir orina concentrada.

Los nefrones yuxtamedulares están mejor adaptados que los de la corteza exterior para la

reabsorción de agua y solutos. En los períodos de abundancia de sal y/o agua, el riñón envía la sangre con alta velocidad de flujo a los nefrones corticales, mientras que en caso de deshidratación o hemorragia el flujo es redistribuido hacia los glomérulos yuxtamedulares que actúan como conservadores de sal y agua.

El aparato yuxtglomerular

En todos los nefrones existe un sector que marca el límite entre la porción gruesa del asa de Henle ascendente que retorna a la corteza luego de penetrar la médula y el túbulo distal. Este segmento tubular se denomina **mácula densa** y se ubica el ángulo que habitualmente forman la arteriola aferente y la eferente al entrar y salir respectivamente del glomérulo. Este conjunto de estructuras se denomina “aparato yuxtglomerular”. Este está compuesto por tres tipos celulares:

1. células de la mácula densa
2. células extramesangiales, de origen incierto
3. células granulares, serían células musculares lisas modificadas correspondientes a las paredes de las arteriolas, particularmente la aferente.

Las células de la mácula densa representan una región morfológicamente diferente de la porción gruesa del asa ascendente de Henle. Contactan con células extramesangiales y células granulares de la arteriola aferente. Contienen miofilamentos de tipo muscular liso, y fabrican y almacenan la renina.

Esta sustancia está involucrada en la activación de la angiotensina II y finalmente de la aldosterona.

Magnitud del flujo renal

Los riñones constituyen menos del 1% del peso corporal y en reposo y reciben un volumen de sangre cercano al 20-25% del volumen minuto cardíaco, aproximadamente 400 ml/min/100 g de tejido, flujo significativamente superior al de otros lechos vasculares bien perfundidos como el cerebro (65 ml/min/100g) y el músculo esquelético (25 a 115 ml/min/100g) considerando el rango entre reposo y ejercicio. El alto flujo está justificado por la necesidad

de cubrir la elevada demanda de oxígeno que posee en razón de la gran cantidad de bombas sodio/ATPasas involucradas en el transporte transepitelial tisular. A mayor flujo sanguíneo renal, mayores cantidades de sangre pasan por el proceso de filtración, reabsorción y formación de la orina, asimismo se incrementa el consumo metabólico de oxígeno dada la alta demanda que genera la reabsorción activa de solutos. Relacionando este hecho con otros órganos se observa que lo común es que al incrementarse la actividad metabólica del tejido, este aumente su consumo de oxígeno y demande un incremento del flujo que lo aporte.

Como el consumo de oxígeno se incrementa junto con el flujo sanguíneo, la diferencia arterio-venosa del mismo se mantiene relativamente constante en un amplio rango de flujo sanguíneo renal con un valor de 1,7 ml de O_2 /100 ml de sangre.

La médula renal constituye una excepción a todo lo antedicho, ya que por la particular disposición de los vasos rectos (contribuyentes al mecanismo de contracorriente), una parte importante del oxígeno que arriba por los vasos descendentes escapa por los ascendentes de modo que la disponibilidad de O_2 en la profundidad medular es escasa y existe una alto componente de metabolismo anaeróbico a este nivel.

Medición del flujo sanguíneo renal

El flujo sanguíneo renal puede medirse por métodos directos colocando transductores electromagnéticos o ultrasónicos de flujo en la arteria renal, que es el más apropiado para aplicar en condiciones experimentales. Más frecuente es medirlo con métodos indirectos. Uno de ellos es la introducción de microesferas radioactivas en la aurícula izquierda y, tras esperar cierto tiempo de distribución del marcador por la circulación sistémica, se mide la radioactividad en el riñón que según el principio de Fick (ley de conservación de masa) debería ser proporcional al flujo del órgano. Este principio rige también en la determinación del flujo a partir del cálculo de la depuración renal (“clearance”) de sustancias. Dada las condiciones excepcionales del riñón como

órgano depurador, toda sustancia introducida en el cuerpo es procesada en algún momento por el mismo. Si esta sustancia además presenta como particularidad el no ser generada ni destruida por el riñón (por mecanismos metabólicos) en un tiempo determinado del estudio, podemos asumir que en relación a la masa de dicha sustancia (mg)

Ingreso al riñón = Egreso del riñón.

Consideremos también que la masa de sustancia j (S_j) que ingresa al riñón por la arteria renal está determinada por el flujo plasmático renal arterial (FPR_a) y la concentración de plasmática arterial de S_j

$$\text{Ingreso al riñón} = FPR_a \times [S_j]_{pa}$$

y que el egreso del riñón podrá efectuarse por vía de la vena renal o por vía urinaria.

De un modo similar a lo antes descrito, la masa de S_j que abandona el riñón por la vena renal estaría determinada por el flujo plasmático renal venoso (FPR_v) y por la concentración de dicha sustancia en el plasma de la vena renal $[S_j]_{pv}$, mientras que la masa de (S_j) que sale por orina es igual al volumen minuto urinario (V_o) y la concentración de S_j en orina ($[S_j]_o$). Entonces:

$$\text{Egreso del riñón} = (FPR_v \times [S_j]_{pv}) + (V_o \times [S_j]_o)$$

También se puede reordenar esta ecuación considerando que lo que entra al riñón y no sale por vena renal (vale decir la diferencia arterio-venosa de S_j) debe estar en la orina, entonces:

$$FPR_a \times [S_j]_{pa} - FPR_v \times [S_j]_{pv} = V_o \times [S_j]_o$$

Ahora procedemos a despejar FPR_a que es la variable que nos interesa medir. Reordenando y reagrupando los términos que multiplican y restan se obtiene:

$$FPR_a = \frac{V_o \times [S_j]_o}{[S_j]_{pa} - [S_j]_{pv}}$$

Esto implica que disponiendo de una sustancia que introducida en el cuerpo (por algu-

na vena sistémica) se distribuya homogéneamente por él y no sea metabolizada en ningún órgano incluido el riñón, al cabo de un tiempo será excretada por el mismo. Esto permite obtener su concentración en orina, variable relacionada con el flujo urinario minutado, la concentración plasmática arterial y venosa de la forma prevista y un valor aproximado de del flujo plasmático renal. Un importante obstáculo es la obtención de la concentración (S_j) en la vena renal; sin embargo este inconveniente puede subsanarse con una sustancia cuya cinética permita su rápida excreción renal sin concentración alguna en la vena renal. Este tipo de sustancia presentaría una relación de extracción (RE) próxima a 1 como puede deducirse de la siguiente ecuación:

$$RE = \frac{[S_j]_{pa} - [S_j]_{pv}}{[S_j]_{pa}} \Rightarrow [S_j]_{pv} = 0$$

Existen sustancias que reúnen estas condiciones y que se emplean para calcular el flujo renal como por ejemplo el ácido orgánico parahimunohipúrico (PAH). Este compuesto no tóxico y no metabolizable en el cuerpo humano es excretado con alta eficiencia por el riñón convirtiéndose en una sustancia ideal para medir el FPR.

La ecuación referida a esta sustancia es la siguiente:

$$FPR_e = \frac{V_o \times [PAH]_o}{[PAH]_{pa}}$$

Observemos que el valor de FPR se acompaña del subíndice “e” que indica que el FPR así obtenido es el “efectivo” y no el real. Ocurre que el flujo plasmático renal verdadero (FPR_v) obtenido con transductores de flujo difiere del efectivo calculado a partir de sustancias con alta relación de extracción, precisamente porque ésta nunca llega a ser 1 sino que admite valores menores que 1. El PAH es libremente filtrado y no metabolizado y secretado en el riñón pero su concentración venosa nunca es 0 porque una fracción se halla unida a proteínas plasmáticas evitando el circuito tubular y pasando directamente a la vena renal. El valor obtenido con el PAH debe ser corregido por el valor de su relación de extracción (0,90) para que se ajuste más aun al real.

$$FPR_v = \frac{V_o - [PAH]_o}{[PAH]_{pa}} \times RE$$

A partir del FPR_E puede calcularse el flujo sanguíneo renal utilizando el valor del hematocrito, ya que el volumen ocupado por los glóbulos rojos debe ser tenido en cuenta. Asumiendo un valor de hematocrito de 45, puede deducirse que los eritrocitos ocupan el 45% del volumen sanguíneo y el 55% pertenece al volumen plasmático. De esta manera, el flujo sanguíneo renal es calculado dividiendo el clearance de PAH (625 ml/min) sobre la fracción del volumen sanguíneo ocupado por el plasma (0,55) lo que arroja un valor de 1,1 l/min.

$$FSR = FPR_v \times \frac{1}{1 - Hcto}$$

Control del flujo sanguíneo renal

La dinámica de la circulación renal constituye un aspecto integrado de la fisiología del riñón

porque es el entorno hemodinámico el que determina la formación del filtrado glomerular, la reabsorción del fluido por los capilares peritubulares y el mantenimiento del intersticio medular hiperosmótico. La potencialidad de estos procesos está controlada por las células musculares de la pared de los vasos renales que responden a una gran cantidad de estímulos neurales, hormonales y parácrinos. Para comprender mejor estas afirmaciones debemos primero analizar el impacto que ejercen los cambios selectivos en las resistencias arteriolar aferente y eferente sobre la VFG y el FPR.

Efecto de los cambios selectivos de las resistencias arteriolar aferente y eferente sobre el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular

Según la ley general de flujo existe una relación directa con la diferencia de presión e inversa con la resistencia vascular, como lo muestra la siguiente fórmula:

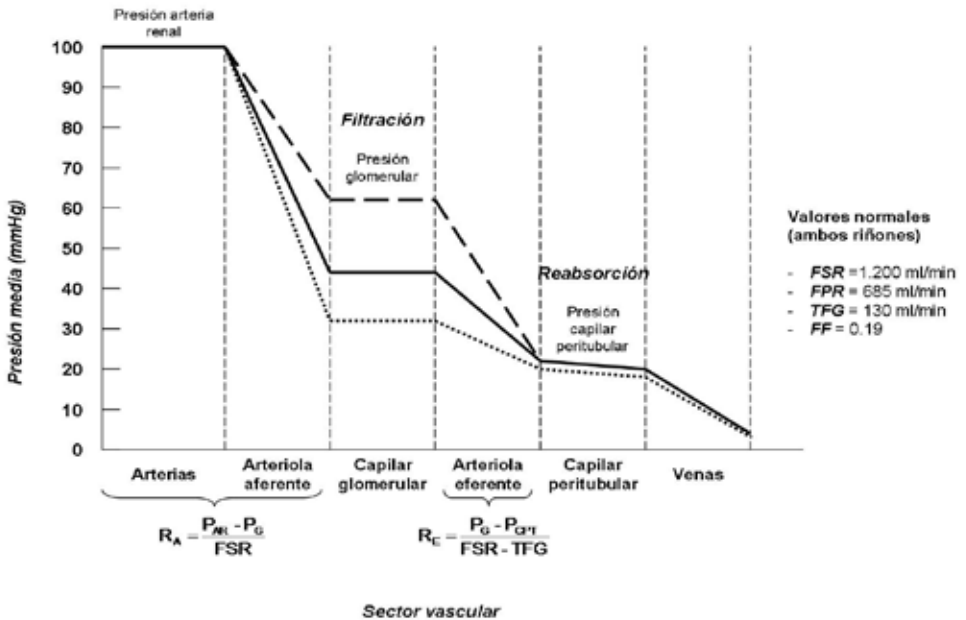


Figura 14.6: Modificaciones de la presión hidrostática glomerular tras modificaciones de las resistencias arteriolar aferente y eferente. La línea continua representa la presión hidrostática glomerular normal. La línea punteada representa las modificaciones de la presión hidrostática glomerular tras la constricción de la arteriola aferente. La línea segmentada corresponde a los cambios de la presión hidrostática glomerular ocasionados por constricción de la arteriola eferente.

$$FSR = \frac{\text{Presión arterial} - \text{Presión venosa}}{\text{Resistencia vascular}}$$

Dada la anterior relación es fácilmente deducible que los cambios en la resistencia arteriolar renal provocan modificaciones inversas en el FSR. Los aumentos de la resistencia arteriolar tanto aferente como eferente o de ambas determinan reducción del FSR, pero los efectos sobre la VFG dependen de los cambios en la presión hidrostática del capilar glomerular (Figura 14.6).

Teniendo en cuenta la disposición en serie de los circuitos glomerular (que nacen de la arteriola aferente) y peritubular (que nacen de la arteriola eferente), los efectos sobre la VFG difieren si se trata de una vasoconstricción aferente o eferente. Los efectos en la fracción de filtración son determinados por la magnitud de los cambios producidos en el FSR y en la VFG.

En la Tabla 14.2 se observan los cambios en el FSR, VFG, presión hidrostática del capilar glomerular y fracción de filtración concomitantes con cambios en la resistencia arteriolar aferente, eferente o ambas.

En **A**, la vasoconstricción aferente reduce el FSR y la Ph_{cg} y tiene efectos negativos sobre la VFG, como el FSR se halla más afectado que la VFG, la FF se reduce.

En **B**, la vasoconstricción eferente reduce el FSR pero, en cambio, produce un aumento en la presión del circuito glomerular que se halla por delante con incremento de la Ph_{cg} . En consecuencia incrementa la VFG inicialmente pero el mayor flujo de filtración ocasionado, determina un rápido incremento de la presión oncótica de las proteínas del capilar glomerular. Como el FSR disminuye y la VFG se incrementa, la FF se incrementa.

En **C** el FSR disminuye por la constricción aferente. La VFG es el resultado de la conjunción de la disminución del FSR ocasionado por vaso-

constricción aferente y del incremento ocasionado por vasoconstricción eferente. Como el FSR invariablemente disminuye, la FF se incrementa.

La regulación de la VFG se halla entonces ligada a la regulación del FSR y puede ser determinada por factores extrínsecos o intrínsecos que pueden afectar una u otra arteriola o ambas a la vez.

Finalmente una disminución selectiva de la resistencia de la arteriola eferente incrementa el FSR pero reduce marcadamente la VFG debido al descenso de la Ph_{cg} que afectará desproporcionadamente la presión efectiva de filtración.

A nivel de la red peritubular, las disminuciones del FSR provocan aumento de las fuerzas de reabsorción por caída de la Ph_{cpt} , mientras que los aumentos del FSR poseen un efecto contrario, explicando en parte los efectos natriuréticos y diuréticos de la elevación de la presión arterial sistémica (natriuresis por presión).

Mecanismos de regulación de las resistencias arteriolas renales

Los mecanismos de regulación del FSR y de la VFG se clasifican según se originen en el propio riñón, **intrínsecos** o provengan de afuera de él, **extrínsecos**. Los primeros corresponden a los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo renal, los segundos implican a su vez un componente humoral constituido por una variedad de sustancias que circulan por el torrente sanguíneo y un componente nervioso, ambos con capacidad para afectar los diámetros de las arteriolas aferente y eferente. Comenzaremos la descripción por el mecanismo intrínseco de autorregulación

El mecanismo de autorregulación de la circulación renal

El mecanismo de autorregulación es una importante propiedad que posee el territorio

Tabla 14.2: Modificaciones sobre el flujo sanguíneo renal (FSR), velocidad de filtración glomerular (VFG), presión hidrostática capilar glomerular (Ph_{cg}) y fracción de filtración (FF) secundarias a variaciones de la resistencia aferente, eferente o ambas.

		FSR	VFG	Ph_{cg}	FF
A	Resistencia de la arteriola aferente	↓	↓	↓	↓
B	Resistencia de la arteriola eferente	↓	↑	↑	↑
C	Resistencia de la arteriola aferente y eferente	↓	↓↑	↓↑	↑

vascular renal. Se conserva en riñones transplantados, denervados, así como en aquellos aislados y perfundidos in vitro. Ante aumentos de la presión arterial media en la arteria renal, se producen cambios simultáneos en la resistencia vascular; como consecuencia el FSR permanece constante dentro de un rango aproximado de 80 a 200 mmHg (Figura 14.7).

Como los cambios en el FSR tienen un profundo efecto sobre la VFG, es importante, desde el punto de vista homeostático, prevenir cambios grandes en la VFG y por lo tanto en la excreción de agua y sales secundaria a cambios en la presión de perfusión renal. Es por esto, que es probable que la regulación del FSR sea una consecuencia de la autorregulación de la VFG (Figura 14.8).

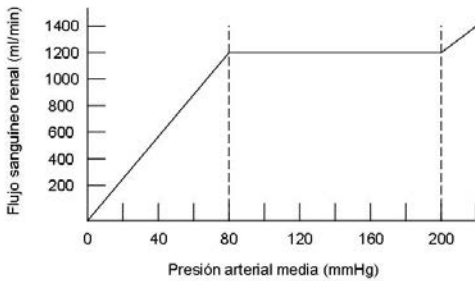


Figura 14.7: Relación entre el FSR y la presión arterial media que permiten constatar la presencia de un mecanismo de autorregulación del flujo dentro de un rango de presiones arteriales medias.

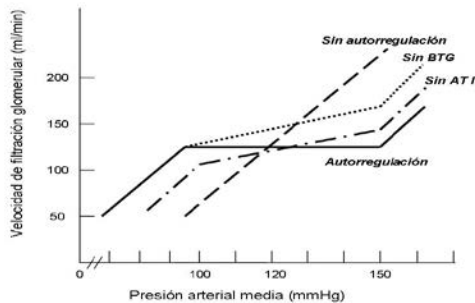


Figura 14.8: Representación esquemática de los mecanismos constitutivos de la autorregulación de la velocidad de filtración glomerular. La barra continua representa la relación entre la VFG y la presión en presencia de los mecanismos de autorregulación intactos. La barra con guiones representa la misma relación en ausencia de tales mecanismos. La línea punteada representa la regulación de la VFG en ausencia del balance túbulo-glomerular, en tanto que la línea guión-punto la representa en ausencia de la acción de angiotensina II.

El mecanismo de autorregulación es el responsable del mantenimiento del FSR y la VFG dentro de estrechos límites ante el impacto de una variedad de perturbaciones externas incluyendo la alteración de la presión arterial sistémica. Asimismo se encarga de estabilizar la P_{hg} y la proporción de filtrado que accede a los túbulos en condiciones de moderada variación de la función cardiovascular. Como ejemplo podemos mencionar la reducción de la presión sanguínea que ocurre durante el sueño. En este período, en el que la presión arterial puede descender hasta 15 o 20 mm Hg, si no se dispusiera de un mecanismo autorregulador el FSR y la VFG podrían reducirse y poner en riesgo la función detoxificadora. También se pueden mencionar los cambios que se registran en ambos sentidos en la presión arterial durante las actividades que desarrollamos a lo largo de la jornada diaria. Un ligero aumento de la presión arterial podría desencadenar, si no existiera la autorregulación, aumento del FSR y de la VFG con aumento de la excreción de sodio (natriuresis).

El fenómeno de autorregulación constituye un mecanismo de retroalimentación negativa que opera permanentemente corrigiendo los cambios que se producen en el volumen filtrado que accede a los túbulos frente a variadas amenazas.

La respuesta de autorregulación está mediada por el ajuste activo del tono del músculo liso de la arteriola principalmente aferente, constituyendo un fenómeno preglomerular. En las curvas de la Figura 14.9 se observa que en el rango de presión media de la arteria renal en el que se ejerce la autorregulación (A), la arteriola aferente responde mientras que la eferente permanece sin cambios (B), y en (C) es posible constatar la constancia de las presiones hidrostáticas del capilar glomerular y peritubular y de la cápsula de Bowman, que concuerdan con el mantenimiento de la VFG (D).

Se han propuestos dos mecanismos para explicar la contracción activa del músculo liso vascular de la arteriola aferente frente a cambios en la presión arterial renal: el miogénico y la retroalimentación túbulo-glomerular.

a) *Mecanismo miogénico:* Las arteriolas preglomerulares poseen estructuras capaces

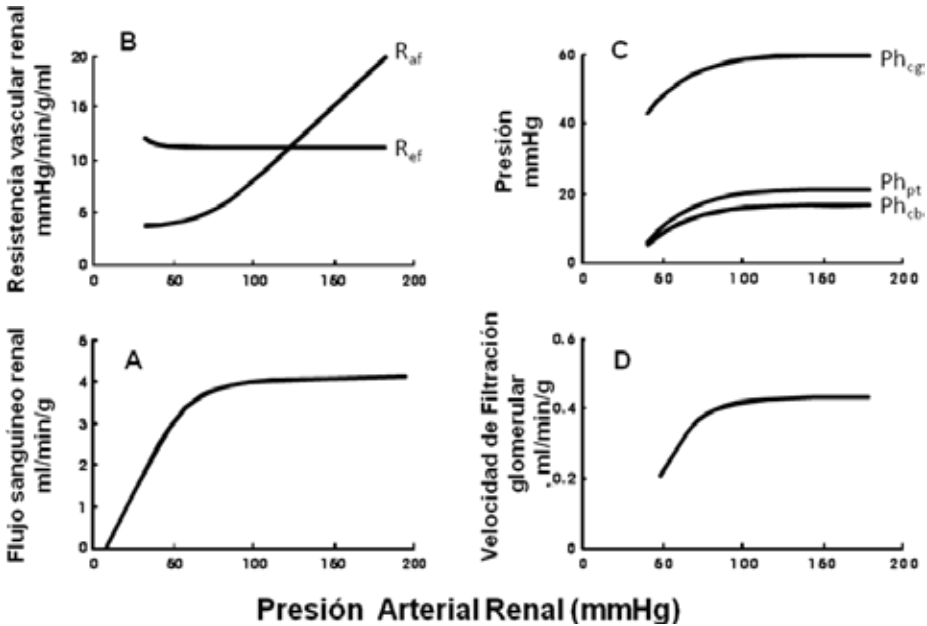


Figura 14.9: Modificación de diversos parámetros renales en función de la presión arterial media de la arteria renal. En el rango de presiones en el que se exhibe autorregulación se observa elevación de la resistencia en la arteriola aferente, mientras que los otros parámetros permanecen constantes junto con el flujo sanguíneo renal.

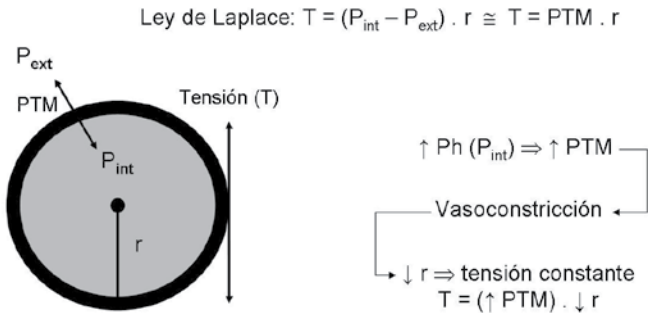


Figura 14.10: Mecanismo de autorregulación de origen miogénico. La ley de Laplace aplicada a una vaso sanguíneo enuncia que la tensión parietal se encuentra determinada por la presión transmural (PTM), la cual es resultado de la diferencia de la presión interna (P_{int}) menos la presión externa (P_{ext}) y por el radio (r) del vaso. El organismo tiende a mantener constante la tensión parietal vascular. De este modo, un aumento de la presión hidrostática (incremento de presión interna) ocasiona aumento de la presión transmural ($\uparrow PTM = \uparrow P_{int} - P_{ext}$). El incremento de presión transmural actúa como estímulo para desencadenar la contracción del músculo liso de la arteriola aferente. La contracción vascular reduce el radio del vaso. La disminución del radio se contrapone al incremento de la PTM de modo tal que la tensión de la pared permanece sin variación.

de sentir los cambios que ocurren en la pared del vaso y responden con ajustes apropiados del tono vascular. De este modo un aumento de la presión sanguínea en el vaso produce un incremento de la tensión de la pared vascular y estimulación del sensor. Este desencadena la con-

tracción del músculo liso vascular de las arterias aferentes e interlobulillares (Figura 14.10).

b) *Mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular.* En este caso el mecanismo sensor se halla en la mácula densa y detecta cambios en la composición del fluido tubular

distal. Ante el aumento de la presión arterial renal se produce un incremento de la VFG y del flujo tubular que alcanza la mácula densa. Esta secuencia de eventos promueve la vasoconstricción. La disminución de la presión arterial renal reduce la VFG y la disminución del fluido en la mácula densa desencadena vasodilatación. El fluido que llega al túbulo contorneado distal es hiposmótico e hipotónico con respecto al plasma (aproximadamente 100 mOsm/kg agua) y su composición se halla estrechamente relacionada con el flujo a lo largo del asa ascendente de Henle. De manera que el aumento del flujo tubular implica un aumento de la osmolaridad y de la concentración de sodio del fluido que toma contacto con la mácula densa. Esto es debido a que el incremento de la velocidad disminuye la reabsorción de solutos. El aumento de la osmolaridad constituye un estímulo para la liberación de calcio en el citosol de las células que conforman la mácula den-

sa provocando la liberación de un agente vasoconstrictor (se han responsabilizado diferentes sustancias tales como los derivados purínicos adenosina o el mismo ATP y uno o varios tipos de eicosanoides). Dicho agente vasoconstrictor genera la apertura de canales de calcio voltaje-dependientes en el músculo liso de la arteriola aferente y promueve la vasoconstricción.

Adicionalmente, la sensibilidad del mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular puede ser modulada por sustancias y condiciones relacionadas con cambios en el volumen del LEC. Por ejemplo, frente a disminuciones del volumen del LEC aumenta la sensibilidad de este mecanismo que junto con el aumento de la reabsorción proximal favorece la conservación de fluidos y electrolitos. En forma inversa, durante la expansión del volumen del LEC, la disminución de la sensibilidad de este mecanismo permite un mayor aporte de fluidos y electrolitos al túbulo contorneado proximal con menor cambio en la resistencia de la ar-

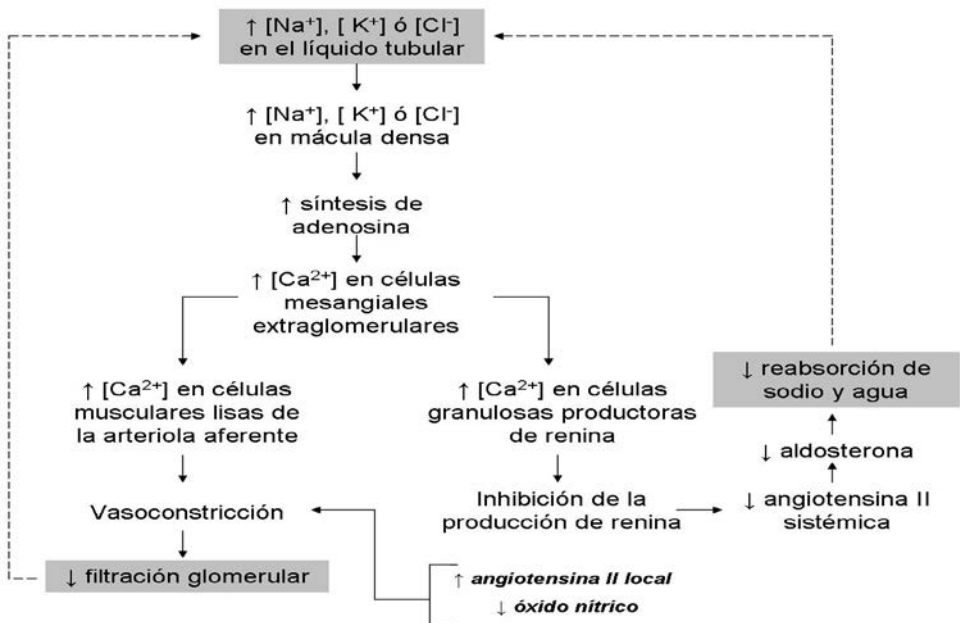


Figura 14.11: Retroalimentación túbulo-glomerular. Se esquematizan los eventos que toman lugar en el aparato yuxtaglomerular ante un incremento en las concentraciones de sodio, potasio o cloro en el fluido tubular. Nótese que la respuesta eferente es dual y sinérgica; la disminución de la filtración glomerular y la disminución de la reabsorción de sodio ejercen un efecto inhibitorio sobre las concentraciones electrolíticas del fluido tubular. Las líneas discontinuas representan inhibición. La AT II local y el óxido nítrico actuarían como factores moduladores del sistema.

teriola aferente, favoreciendo la corrección de dicha expansión. Este mecanismo ha sido comprobado experimentalmente en el modelo de nefrón único, en el cual incrementando el volumen de fluido que llega al túbulo contorneado distal, se observan reducciones de la Ph_{CG} , de la VFG y del FP en dicho nefrón (Figura 14.11).

Considerando al riñón integralmente el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular representa la manifestación de un sistema homeostático que mantiene el balance entre el volumen y la carga filtrada y la capacidad reabsortiva de cada nefrón.

Como cierta respuesta autorregulatoria se conserva luego de bloquear este último mecanismo, se sugiere que ambos mecanismos descritos participan de la autorregulación, pero el de retroalimentación túbulo-glomerular es el de mayor eficiencia en cuanto a la regulación de la microvasculatura renal. Además de contribuir significativamente a la regulación de la VFG, participa en la regulación a largo plazo del balance del sodio y del volumen del espacio extracelular estabilizando el aporte de agua y solutos al nefrón distal. Los mecanismos de autorregulación son tan eficientes en la corteza como en la médula.

Relación entre el mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular (RTG) y el mecanismo liberador de renina

Se trata de dos mecanismos, que operan por medio de la estructura anatómica especial del aparato yuxtaglomerular, y proporcionan señales de retroalimentación a las arteriolas aferente y eferente para una autorregulación eficiente de la VFG. El mecanismo de RTG, ante el aumento del flujo tubular acompañado de incrementos en la osmolaridad y en la concentración de sodio a nivel de la mácula densa, responde determinando el aumento de la resistencia al flujo de la arteriola aferente (vasoconstricción). Por otro lado existe otro mecanismo que desencadena la producción de renina. El mecanismo de control de liberación de renina responde a la disminución del flujo tubular que ocurre ante la disminución de la perfusión renal, de la carga filtrada

o ante el aumento de la reabsorción de fluidos por el túbulo contorneado proximal. Todas estas condiciones generan una reducción de la concentración de sodio a nivel de la mácula densa. La mácula densa responde generando una señal paralela del aparato yuxtaglomerular que incrementan la liberación de renina. La renina posteriormente convierte el angiotensinógeno circulante en angiotensina I y esta por acción de la enzima convertidora de angiotensina se convierte en angiotensina II, la cual ejerce una acción vasoconstrictora sobre las arteriolas eferentes.

Resumiendo, la RTG es un mecanismo que procede rápidamente, en pocos segundos puede ajustar la resistencia de la arteriola aferente para mantener constante el volumen de filtración y es particularmente poderoso en respuesta al aumento de volumen que llega al túbulo contorneado distal, desencadenando la vasoconstricción de la arteriola aferente y proteger así de la sobrecarga a la nefrona distal.

El mecanismo de liberación de renina desencadenado a nivel de la mácula densa por otro lado responde a disminuciones de la concentración de sodio del fluido tubular como consecuencia de la disminución de la presión arterial o del volumen de compartimiento extracelular (Figura 14.11). Además es solamente uno de varios mecanismos involucrados en la secreción de renina ya que hay otros aún más poderosos como la estimulación a través de los nervios simpáticos renales. Cualquiera fuera el estímulo, la renina determina incremento de los niveles intrarrenales de angiotensina I y II y esta última es la encargada de regular indirectamente la RTG a través de modulación de la respuesta del músculo liso vascular a signos provenientes de la mácula densa. La angiotensina II no es mediadora en la vasoconstricción de la RTG pero si modula su sensibilidad.

Control de la hemodinamia renal por factores humorales

El mecanismo renina angiotensina

La renina es una aspartil-proteinasa que se encuentra en las células epitelioideas de la arteriola aferente. Son estímulos adecuados

para su secreción la disminución de la ingesta de sodio, del volumen del compartimento extracelular, de la presión arterial sistémica y de la actividad simpática.

El producto final más importante en la cadena de eventos desencadenados por la renina es la angiotensina II. Esta sustancia puede ser sintetizada tanto en el espacio intrarrenal como extrarrenal y actúa tanto como factor parácrino en el primer caso ó como hormona en el segundo. La formación intrarrenal es más intensa y contribuye a mantener la VFG por vasoconstricción sobre la arteriola eferente. La angiotensina II minimiza la pérdida de fluidos para mantener la presión arterial sistémica. Esto lo logra en parte porque la vasoconstricción eferente incrementa la reabsorción en el túbulo con torneado proximal debido a la disminución de la presión hidrostática y al aumento de la presión oncótica del capilar peritubular por mayor filtración glomerular

La angiotensina II produce sus efectos moleculares despolarizando a las células musculares lisas del capilar glomerular; esto desencadena la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje y determina en consecuencia vasoconstricción. La vasoconstricción puede ser impedida por la presencia de bloqueantes cálcicos. Debido a que la respuesta no es la misma a nivel de la arteriola eferente, se postula que pueden intervenir mecanismos diferentes.

Factores endoteliales y parácrinos que afectan la microvasculatura renal

Entre los factores que mayormente afectan la microvasculatura renal se encuentran fenómenos simpáticos, angiotensina, endotelinas, prostaglandinas, óxido nítrico y bradiquininas. Algunos producen vasodilatación y otros, vasoconstricción (Tabla 14.3)

Los estímulos para la secreción de los factores humorales locales pueden ser el estrés de la pared vascular (“shear stress”), por rotura u otros aún no determinados. Dentro de estos factores uno de los más importantes es el óxido nítrico (NO), anteriormente conocido como factor relajante derivado del endotelio. El NO se forma continuamente a partir de la L-arginina por acción de la NO sintetasa (NOS) y difunde hacia células adyacentes. Su mecanismo de acción implica la activación de la guanilato-ciclase soluble que a su vez incrementa los valores del GMPc en las células musculares. Su acción es fuertemente vasodilatadora y su bloqueo, por análogos de la arginina, es responsable de entre 25 y 40 % de la vasoconstricción renal, en parte por activación del mecanismo renina-angiotensina.

La principal interacción entre los mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores está dada por el incremento del NO que amortigua la vasoconstricción inducida por la angiotensina II. Como ambas arteriolas aferente y eferente res-

Tabla 14.3: Factores vasoconstrictores y vasodilatadores que afectan el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular. VFG: velocidad de filtración glomerular, FPR: flujo plasmático renal, LEC: líquido extracelular, A-II: angiotensina II, ACE: enzima convertidora de angiotensina, ANP: péptido natriurético atrial, BNP: péptido natriurético cerebral.

Vasoconstrictores	Estímulo	Efecto	
		VFG	FPR
Nervios simpáticos	↓ LEC	↓	↓
Angiotensina II	↓ LEC	↑	↑
Endotelinas	↑ estiramiento, A-II, bradiquinina, adrenalina, ↓ LEC	↓	↓
Vasodilatadores			
Prostaglandinas (PGE ₁ , PGE ₂ , PGI ₂)	↓ LEC, ↑ fuerzas de roce, A-II	No cambia/↑	↑
Oxido nítrico (NO)	↑ fuerzas de rozamiento, acetilcolina, histamina, bradiquinina, ATP	↑	↑
Bradiquinina	↑ prostaglandinas, ↓ ACE	↑	↑
Péptidos natriuréticos (ANP, BNP)	↑ LEC	↑	No cambia

penden al NO, la VFG es menos afectada que el FPR. También se ha detectado a nivel de la mácula densa una isoforma neuronal de la enzima NOS que ejerce una influencia moduladora importante del mecanismo de retroalimentación túbulo-glomerular que contrarresta la respuesta vasoconstrictora. Especialmente en las sobrecargas de fluido que llegan al túbulo distal, se produce un aumento de influencias vasodilatadoras mediada por esta isoforma que también influye en la reabsorción de sodio contribuyendo con el mecanismo de natriuresis por presión.

Otra conocida familia de factores parácrinos es la de las prostaglandinas o eicosanoides renales que modifican la resistencia vascular renal, la presión arterial, la excreción de sodio y agua y la liberación de renina. Los endoperoxidos (PGE₂, PGF₂, PGI₂, y tromboxano A₂) se producen a partir de la vía enzimática de la ciclooxigenasa mientras que los leucotrienos y lipoxinas derivan de la vía de la lipooxigenasa (Figura 14.12). La administración de PGE₂ o PGI₂ produce vasodilatación, el tromboxano y los leucotrienos producen vasoconstricción. Es de destacar que las prostaglandinas no son los determinantes más importantes del tono vascular renal en reposo en condiciones de balance hidrosalino. En el animal experimental en reposo y conciente se sintetizan a baja velocidad y su inhibición no altera apreciablemente el FSR ni la VFG. Se

propone que exhiben un efecto protector en respuesta a estímulos vasoconstrictores, estados hipovolémicos y episodios hipotensivos.

Cuando el riñón se halla expuesto a influencias vasoconstrictoras (elevación del nivel de catecolaminas, incremento de la actividad de los nervios renales, aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina) la activación del grupo de prostaglandinas contrarresta los efectos vasoconstrictores imperantes. El rol regulador de las prostaglandinas en estas condiciones debe ser considerado a la hora de suministrar fármacos antiinflamatorios no esteroideos que bloquean la síntesis de las prostaglandinas determinando la eliminación del efecto modulador de la vasoconstricción de los factores antes mencionados y desencadenando así reducciones del FPR, de la VFG y de la excreción de sodio.

Control nervioso de la circulación renal

El flujo sanguíneo renal se encuentra fuertemente influenciado por estímulos extrínsecos fisiológicos como el ejercicio y patológicos como el estrés, traumas, hemorragias y dolor. En estas circunstancias se produce activación del sistema nervioso autónomo simpático y aumenta la resistencia de la vasculatura renal mediada principalmente por adrenorreceptores alfa. La estimulación simpática renal leve provoca reducción proporcional del FPR y la VFG, debido a la vasoconstricción

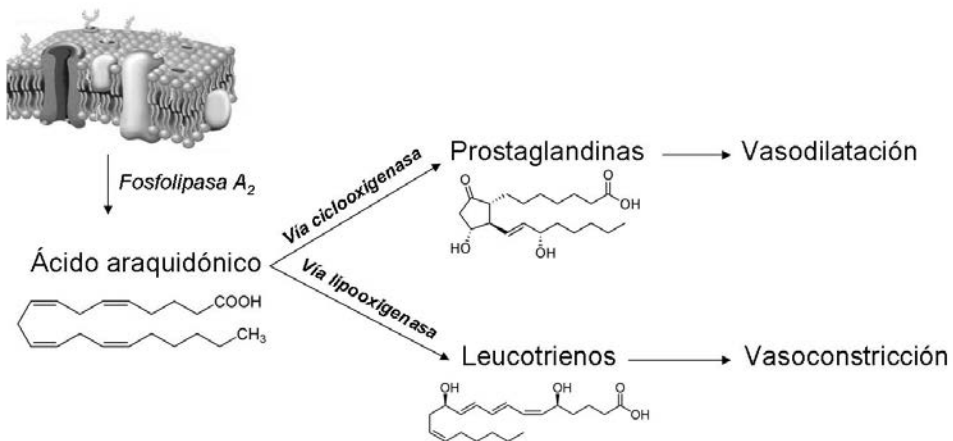


Figura 14.12: Vía de formación de los leucotrienos y prostaglandinas a partir del ácido araquidónico proporcionado por los fosfolípidos de la membrana.

predominante de las arteriolas aferentes, por lo cual la FF no varía. Con niveles medios de estimulación simpática, la disminución del FPR es mayor que la de la VFG debido a la vasoconstricción tanto de las arteriolas aferentes como de las eferentes. Esto incrementa la FF. La estimulación simpática elevada produce un comportamiento similar a la estimulación leve.

El hecho de que la VFG no disminuya tanto como el FPR frente a niveles moderados de estimulación simpática puede verse como una adaptación destinada a mantener la VFG tan alta como sea posible, aunque la resistencia vascular renal deba aumentarse para controlar la presión arterial sistémica.

Es importante enfatizar que la vasoconstricción renal mediada por el simpático representa

parte de los mecanismos del organismo para controlar la presión arterial sistémica y no un mecanismo para regular el FPR y/o la VFG.

Los vasos rectos también están afectados por la influencia simpática ya que están inervados en su porción medular externa.

En condiciones fisiológicas y de reposo la actividad tónica simpática renal es baja.

Otra influencia a considerar es la adrenalina circulante secretada por la médula suprarrenal en diversas condiciones de estrés. Las células musculares de las arteriolas renales responden tanto a la adrenalina como a la noradrenalina, si bien aquellas de la arteriola aferente parecen responder con más sensibilidad que la eferente a la noradrenalina.

Bibliografía

1. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1: 307-310, 1986.
2. Brosius FC, III, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsnefes MM, Moe SM, Moore MA, et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation. *Circulation* 2006;114:1083-7.
3. Brouhard BH, Travis LB, Cunningham RJ, Berger M, Carvajal HF: Simultaneous iothalamate, creatinine and urea clearances in children with renal disease. *Pediatrics* 59: 219-223, 1977.
4. Crockroft D, Gault M: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16: 31-41, 1976.
5. Gerber GS, Brendler CB. Evaluation of the urologic patient: history, physical examination, and urinalysis. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, et al., eds. *Campbell-Walsh Urology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 3.
6. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
7. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006;333:1047.
8. Ikizler TA, Hakim RM: Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 50: 343-357, 1996
9. Israni AK, Kasiske BL. Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al., eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 25.
10. Kausz AT, Obrador GT, Arora P, Ruthazer R, Levey AS, Pereira BJG: Late initiation of dialysis among women and ethnic minorities in the United States. *J Am Soc Nephrol* 11: 2351-2357, 2000.
11. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164:659-63.
12. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, Striker G, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: a more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
14. Levey AS: Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 38: 167-184, 1990.
15. Lubowitz H, Slatopolsky E, Shankel S, Rieselbach RE, Bricker NS: Glomerular filtration rate. Determination in patients with chronic renal disease. *JAMA* 199: 252-256, 1967.
16. McPherson RA, Ben-Ezra J. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 22nd ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2011:chap 28.
17. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, Hulbert-Shearin T, Jones CA, Bloembergen WE: Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 11: 556-564, 2000.
18. Navar, LG. Regulation of Renal Hemodynamics. *Adv. Physiol. Educ.* 20: S221-S235, 1998.
19. Obrador GT, Arora P, Kausz AT, Ruthazer R, Pereira BJG, Levey AS: Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 56:2227-2235, 1999.
20. Perrone RD, Madias NE, Levey AS: Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem* 38: 1933-1953, 1990.
21. Salmon A, Neal C, Harper S. New aspects of glomerular filtration barrier structure and function: five layers (at least) not three. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2009, 18:197-205.

Sección

06

Metabolismo ácido básico

Potencial de hidrogeniones - pH

15

Luquita A., Rasia M.

Introducción

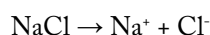
La presencia de ácidos y bases en el organismo es de fundamental importancia ya que ambos desempeñan un papel trascendental en los procesos enzimáticos implícitos en las reacciones químicas en donde se basan la fisiología celular. La función adecuada de las enzimas referidas necesita un nivel definido y exquisitamente regulado de acidez-alcalinidad.

¿Qué es un ácido?

Para resolver esta pregunta es necesario recordar la ionización y la disociación de las sustancias electrolíticas.

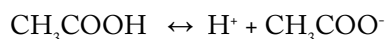
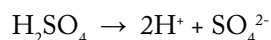
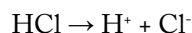
Estas sustancias están compuestas por iones ya en el estado sólido, de modo que al disolverlas en agua, esos iones se liberan de las fuerzas que los mantienen fijos en la red cristalina y en la solución aparecen como partículas independientes con carga eléctrica.

Tomemos como ejemplo la sal de cocina al disolverse en agua:



Si la solución es suficientemente diluida para que no interaccionen por sus cargas eléctricas, no se encontrarán moléculas de NaCl sino solamente iones Na^+ y Cl^- .

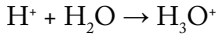
Se define como ácido a **aquellas sustancias que al disociarse liberan protones: H^+** . En el agua son ácidos: el clorhídrico, el sulfúrico y el acético (vinagre):



De modo que la concentración de H^+ es la que define la acidez del medio.

Un protón es una partícula subatómica, un núcleo atómico desnudo, por ello los protones no pueden existir libres, en realidad no se liberan, sino que son cedidos a una sustancia que los acepta y que puede ser el propio solvente o **una sustancia aceptora de H⁺, es decir una base.**

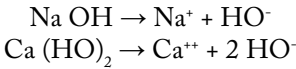
Cuando el agua acepta el protón liberado por un ácido, el producto es el ión hidronio H₃O⁺



Esta es la forma en que los H⁺ existen en solución.

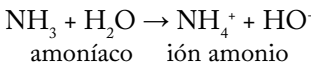
¿Qué es una base?

Clásicamente se consideraba base a la sustancia que en su disociación liberaba hidroxiliones: OH⁻, como lo hacen el hidróxido de sodio y el de calcio



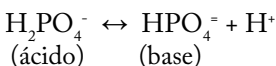
La definición actual define a una base como una sustancia capaz de captar protones o de liberar hidroxiliones. Estas dos opciones indican que no todas las bases liberan hidroxiliones.

Así por ejemplo el amoníaco, que no libera hidroxiliones, también es base porque capta un protón del disolvente para dar el catión amonio:



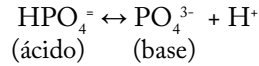
Como los ácidos ceden protones y las bases los captan, **a cada ácido le corresponde, lógicamente, una base conjugada.** Es decir, cuando un ácido cede un protón, el ión o molécula así formado puede captarlo de nuevo en una reacción inversa de la anterior, comportándose como base.

Un ejemplo es el ión fosfato diácido que veremos ampliamente actuando en la regulación ácido-base del organismo:

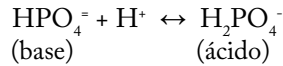


Sustancias anfóteras

Asimismo hay sustancias capaces de actuar como ácido o como base según la reacción en que intervenga. Por ejemplo el fosfato diácido que acabamos de ver. En medio alcalino, donde faltan protones, lo cede comportándose como ácido

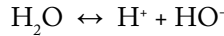


Pero en medio ácido, donde hay muchos protones, actúa como base captando un protón



Estas sustancias son llamadas **anfóteras.**

El agua es también un **anfólito** que puede captar o ceder protones. De hecho al disociarse libera ambas especies: protones e hidroxiliones:



Pero como hemos dicho, el protón no puede existir libre de modo que la reacción realmente es:



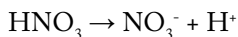
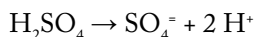
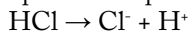
Aquí una de las moléculas de agua acepta el protón que le cede la otra, por lo tanto, la primera actúa como base y la última como ácido. Para simplificar las expresiones seguiremos utilizando la primera ecuación con H⁺ en lugar de H₃O⁺.

Ácidos y bases fuertes y débiles

Dentro de las sustancias ácidas, existen ácidos fuertes (mucha tendencia a ceder protones) y ácidos débiles (poca tendencia a ceder dicho ión). La tendencia está determinada por el grado en que se completa la reacción de disociación.

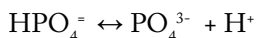
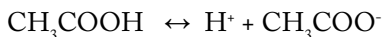
Si un ácido es fuerte como lo son el ácido clorhídrico (HCl), el ácido nítrico (HNO₃), el ácido sulfúrico (H₂SO₄), tiende a ceder todos sus protones al agua y la reacción de disocia-

ción se halla desplazada hacia la derecha hasta casi completarse; la reacción inversa se lleva a cabo en una proporción despreciable.



La disociación casi completa se representa por una sola flecha, indicando que en la solución no se encontrarán moléculas neutras del ácido sino solamente los iones que liberó. En consecuencia, la concentración de H^+ (que define la acidez del medio) es igual a la concentración de ácido disuelto.

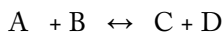
Por otro lado, si un ácido es débil, su disociación es incompleta, la tendencia de sus moléculas a disociarse es *menor* que la tendencia que tienen los iones a reunirse para formar moléculas neutras. Esto se representa con la doble flecha



Las soluciones de estos ácidos son menos ácidas, es decir, la concentración de H^+ es mucho menor a la concentración del ácido disuelto, porque la mayoría de las moléculas no se han disociado.

El coeficiente que mide la fuerza de ácidos y bases, es la constante de disociación (K).

Para una reacción expresada en forma genérica:



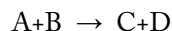
$$K = \frac{[\text{C}] \cdot [\text{D}]}{[\text{A}] \cdot [\text{B}]}$$

Si un electrolito es fuerte, las concentraciones de las moléculas sin disociar (A y B) son casi cero, por lo que K es un número enorme, casi infinito. Por el contrario si el electrolito es débil, en la ecuación el numerador será más pequeño que el denominador y por lo tanto K será menor que la unidad.

Equilibrio químico. Ley de acción de las masas

Cuando dos o más sustancias se combinan para generar productos, la velocidad de la reacción está determinada por la *ley de acción de masas* que expresa: “La velocidad de una reacción es proporcional al producto de las concentraciones de las sustancias reaccionantes a una dada temperatura”.

Así, tomemos la siguiente reacción como ejemplo:



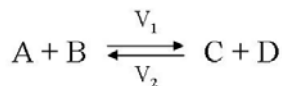
La ley se expresa matemáticamente:

$$V = K_1 [\text{A}] \cdot [\text{B}]$$

donde: V es la velocidad de reacción, K_1 una constante de proporcionalidad y $[\text{X}]$ es una forma de representar la concentración de la sustancia X.

Pero hay reacciones químicas que no se completan, porque los “productos” de la reacción también pueden reaccionar entre sí para generar los “reactivos”, es decir son los reactivos de una reacción inversa. Dicho de otra manera, una reacción química no necesariamente se realiza en una única dirección.

En nuestro ejemplo:



donde, de acuerdo con la ley de acción de masas:

$$\begin{array}{l} V_1 = K_1 [\text{A}] \cdot [\text{B}] \\ V_2 = K_2 [\text{C}] \cdot [\text{D}] \end{array}$$

Se comprende que a medida que disminuyen los reactantes A y B, la velocidad V_1 disminuye, pero al mismo tiempo los reactivos C y D se van acumulando y la velocidad V_2 aumenta. Llegará un momento en que las dos velocidades se igualan y la reacción no progresará más en ningún sentido. Se habrá alcanzado un equilibrio dinámico.

Entonces:

$$V_1 = V_2$$

$$K_1 [A] \cdot [B] = K_2 [C] \cdot [D]$$

$$\frac{K_1}{K_2} = \frac{[C] \cdot [D]}{[A] \cdot [B]} = K_{eq}$$

La razón entre las dos constantes es una nueva constante, llamada constante de equilibrio K_{eq} , que relaciona las concentraciones de los productos y los reactivos cuando el sistema está en equilibrio.

El valor de K_{eq} depende de varios parámetros (ej. temperatura y presión). Por esto el valor de K para un ácido o base suele ser distinto en nuestro organismo que en solución en agua pura.

Principio del equilibrio móvil (Le Chatellier)

Un sistema en equilibrio dinámico puede ser alterado por cambios de temperatura, de presión o por un cambio en la concentración de reactivos o productos, provocando diferencias en las velocidades V_1 y V_2 . El sistema, en tal condición, se autoajustará para anular el efecto del cambio y restaurar el valor de K_{eq} .

Este principio, fue enunciado por Le Chatellier en los siguientes términos: “*Cuando un sistema está en equilibrio, un cambio en las propiedades del sistema, dará lugar a que el equilibrio se desplace en la dirección que tiende a contrarrestar el efecto del cambio*”.

Por ejemplo: si se aumenta la presión de un sistema en equilibrio, el mismo se desplazará de forma que disminuya el volumen lo máximo posible, es decir, en el sentido que alivie la presión. Así por ejemplo en el equilibrio agua-hielo, la presión favorece licuación ya que el agua ocupa menos volumen que el hielo.

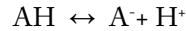
Cuando en una reacción química como la anterior (que se encuentra en equilibrio), se agrega alguno de los reactivos, la reacción avanzará hacia la derecha; pero si se le agrega uno de los productos, avanzará hacia la izquierda. (Esto se puede observar en la ecuación

matemática, la reacción procede para restaurar el valor de K_{eq})

El principio del equilibrio móvil es de gran importancia en fisiología y es la base de la homeostasis. Un organismo reacciona de acuerdo a él cuando un estímulo tiende a cambiar la composición de su medio interno

Los ácidos y las bases, como todos los electrolitos pueden ser clasificados en fuertes o débiles a través del valor de la constante de disociación. Cuando se aplica a la disociación de un ácido K se denomina K_a .

De este modo, si AH representa cualquier ácido disuelto en agua, el equilibrio de su disociación es:



y su constante de disociación es:

$$K_a = \frac{[A^-] \cdot [H^+]}{[AH]}$$

Aplicando la ecuación de disociación al agua, resulta:

$$K = \frac{[OH^-] \cdot [H^+]}{[H_2O]}$$

Considerando constante la $[H_2O]$ la constante K resulta:

$$K \cdot [H_2O] = [H^+] \cdot [OH^-] = K_w$$

K_w se denomina **producto iónico del agua** (w: water). A 25° C, K_w vale 10^{-14} (Eq/l)². Dado que el agua genera iones H^+ y OH^- en igual cantidad, la concentración de cada uno de ellos en el agua pura es de 10^{-7} Eq/l. De esto deducimos que en un litro de agua pura, donde existen 55,5 moles de agua, solamente 10^{-7} (0,0000001) moles de ellos están ionizados, es decir, el agua es un electrolito extremadamente débil.

Además podemos deducir que el agua, así como las soluciones en donde la $[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}$ Eq/l, son **neutras**: ni ácidas ni básicas.

Por otro lado, las soluciones acuosas son ácidas cuando el soluto que la constituye cede protones, de modo que la $[H^+]$ en el medio supera los 10^{-7} Eq/l aportados por el agua y

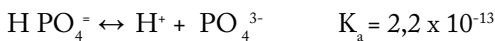
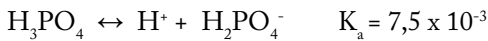
son básicas cuando el soluto capta protones del medio disminuyendo la concentración de éstos por debajo de 10^{-7} Eq/l. En ambos casos, dado que K_w es una constante, el producto $[H^+] \cdot [HO^-] = K_w = 10^{-14} (\text{Eq/l})^2$, de modo que, en las soluciones ácidas en las cuales $[H^+] > 10^{-7}$ Eq/l, deberá ser $[HO^-] < 10^{-7}$ Eq/l.

Si en una solución acuosa se conoce la concentración de iones H^+ o la de iones OH^- , la concentración de la otra especie puede obtenerse a partir del concepto de K_w :

$$[H^+] = 10^{-14} / [OH^-] \text{ ó } [OH^-] = 10^{-14} / [H^+]$$

Existen ácidos que contienen más de un protón en su estructura molecular y se los llama **ácidos polipróticos**. Son ejemplos: el ácido carbónico (H_2CO_3) y el ácido fosfórico (H_3PO_4). Estos ceden sus protones en sucesivas disociaciones. La constante de disociación de cada etapa es más elevada que la de la siguiente ya que es más fácil separar un protón de una molécula neutra que de un ión negativo.

Ejemplo:

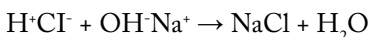


Un análisis similar con las fuerzas de las bases y sus constantes de disociación tienen poca relevancia biológica.

Ya establecido el concepto de ácidos y bases y sabiendo que en cualquier solución acuosa las concentraciones de H^+ e HO^- no son independientes, se analizará qué ocurre cuando se disuelven en el mismo medio un ácido y una base.

Neutralización

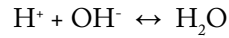
Un ácido y una base reaccionan para dar sal y agua. Por ejemplo:



A este proceso se lo denomina neutralización y puede interpretarse como la transfe-

rencia de H^+ desde el ácido hacia la base con formación de una sal.

La reacción iónica de neutralización, que vale para cualquier ácido y cualquier base es:



Si el ácido y la base están en iguales concentraciones, la reacción se completa sin que sobre ninguno de ellos, ha ocurrido una neutralización total y el medio queda neutro.

Pero si uno de ellos está en mayor cantidad, por ejemplo el HCl, habrá un excedente de ácido al completarse la reacción, en ese caso se dice que el HCl ha sido **parcialmente neutralizado**, y en el medio quedará la sal y también algo de ácido.

Potencial hidrógeno: pH

Medida de la acidez o alcalinidad de una solución

Una de las consideraciones más importantes en la fisiología del medio interno es el equilibrio o balance ácido-base. Hemos dicho que una solución es ácida o alcalina dependiendo de la concentración de iones hidrógeno $[H^+]$. Hemos visto que si la concentración de $[H^+]$ está aumentada por sobre 10^{-7} Eq/l, la solución es ácida; si la concentración está disminuida por debajo de ese valor, es alcalina. La acidez-alcalinidad en la solución está indicada por el **pH (potencial hidrógeno)**.

El pH está basado en el concepto de que la acidez-alcalinidad de una solución aumenta o disminuye en relación logarítmica a la $[H^+]$ y permite evitar las potencias de 10. Este coeficiente se define:

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = \log [H^+]^{-1}$$

o lo que es lo mismo: $pH = - \log [H^+]$

Entonces, **el pH de una solución se define como el logaritmo decimal del inverso de la concentración de iones hidrógenos expresada en equivalentes por litro.**

De esta manera, el pH del agua es 7 y en el laboratorio, una solución con un pH de 7 es neutra. Por lo dicho anteriormente se deduce

que a esa concentración el número de iones hidrógeno está equilibrado por el número de iones hidróxido presentes. A medida que la concentración de ion hidrógeno cae, el valor del pH se eleva. En otras palabras, una solución ácida tiene un valor de pH inferior a 7 y una solución alcalina tiene un valor de pH mayor que 7.

Aplicando esta notación al valor de la concentración de OH^- (expresada en equivalentes por litro), se obtiene el valor de pOH:

$$\text{pOH} = \log [\text{OH}^-]^{-1} = -\log[\text{OH}^-]$$

Recordemos que el producto iónico del agua a 25°C toma un valor de 10^{-14} y se calcula como:

$$K_w = [\text{OH}^-] \cdot [\text{H}^+]$$

Si aplicamos logaritmo a ambos miembros y multiplicamos por -1, nos queda:

$$-\log K_w = -\log [\text{OH}^-] + (-\log [\text{H}^+])$$

$$\text{o sea: } \text{p}K_w = \text{pOH} + \text{pH}$$

$$\text{pero: } -\log K_w = -\log 10^{-14} = 14$$

$$\text{por lo que: } 14 = \text{pH} + \text{pOH}$$

En cualquier solución acuosa a temperaturas ordinarias la suma de pH y pOH es igual a 14.

En una solución neutra: $\text{pH} = \text{pOH} = 7$

Supongamos una solución de HCl 0,0001 Eq/l, en ella la $[\text{H}^+]$ es 10^{-4} Eq/l (mayor que 10^{-7} Eq/l), su pH es menor de 7 y su pOH mayor que 7 (en nuestro ejemplo: $\text{pH} = 4$ y pOH vale $14 - 4 = 10$). Como vemos en la solución ácida el pH es menor que 7 y pOH es mayor que 7.

Por otra parte, en una solución alcalina, donde la $[\text{H}^+]$ es menor a 10^{-7} Eq/l (ejemplo: HONa 0,01 Eq/l, es decir: $[\text{HO}^-] = 10^{-2}$ Eq./l), el pH será mayor a 7 (en este ejemplo el pOH = 2 y el pH = 12).

Se puede generalizar diciendo que **en soluciones básicas ($[\text{OH}^-] > 10^{-7}$ Eq/l), el pH es superior a 7 y pOH menor a 7.**

Como se puede observar el valor de pH o pOH obtenido es un número adimensional y el rango de variación de pH o pOH es de 0 a 14 que corresponde a un rango de concentración de H^+ u OH^- entre 1 a 10^{-14} Eq/l.

Los seres vivos son extremadamente sensibles a variaciones del pH de su medio interno porque la actividad de las enzimas y por consiguiente la velocidad de las reacciones bioquímicas que hacen a la vida dependen estrechamente de la $[\text{H}^+]$.

La regulación exquisita que determina la constancia de la concentración de H^+ de la sangre depende de tres mecanismos: (1) los sistemas buffers, (2) la regulación respiratoria y (3) la regulación renal del pH.

Bibliografía

1. Blanco A. "Química Biológica" 7ª Edición. Ed. El Ateneo.
2. Guerreño Legarreta M.: "El agua" 1ª Edición. Fondo de Cultura Económica, S.A., México.
3. Jiménez Vargas-Macarulla. "Físico-química Fisiológica" 3ª Edición. Ed. Interamericana S.A.

Introducción

En condiciones fisiológicas, el organismo recibe un aporte constante de iones H^+ que tiene un doble origen: 1) el metabolismo de los glúcidos y lípidos que aportan permanentemente ácidos orgánicos (ej: aceto - acético, hidroxibutírico, láctico, succínico, etc.) y 2) la alimentación como consecuencia de la degradación de algunas proteínas (ej: caseína), siendo necesaria la excreción de H^+ para evitar su acumulación. La misma se efectúa a través de la eliminación de CO_2 por el pulmón o de H^+ por el riñón.

En determinadas situaciones patológicas puede alterarse el ingreso o egreso de H^+ del organismo como ser en diversas alteraciones metabólicas como la diabetes o en trastornos digestivos como diarreas o vómitos. Por esta razón, el organismo posee mecanismos que controlan el pH de su medio interno. Así ante una agresión ácida o básica, el organismo opone tres

líneas de defensa sucesivas que intervienen una después de la otra en el siguiente orden:

1. Mezclas reguladoras fisiológicas del medio interno (celular, extracelular y sanguíneo), que amortiguan en forma inmediata cualquier variación de pH.
2. El sistema respiratorio que interviene en segundo lugar controlando la eliminación pulmonar de CO_2 .
3. El riñón interviene como último recurso por ser el más lento, pero el más efectivo mecanismo de regulación. A su cargo está la corrección final del trastorno ya que solo a este sistema le compete controlar la eliminación de H^+ y la reabsorción del ión básico HCO_3^- de acuerdo a las necesidades del organismo. La prueba más evidente de la magnitud de este mecanismo es la variabilidad del pH de la orina que puede oscilar entre 4,4 a 8.

Estos mecanismos también participan en la regulación fisiológica de la $[H^+]$.

Mezclas reguladoras o soluciones tampón o buffers

Son aquellas sustancias que impiden variaciones importantes de pH ante el agregado de un ácido o una base, absorbiendo H^+ o liberándolo según la necesidad. Constituyen la primera línea de defensa del pH del medio interno.

Están formadas por la mezcla binaria de:

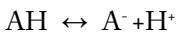
- Un ácido débil y la sal del mismo ácido formada a partir de la neutralización de ese ácido con una base fuerte (Ej. ácido acético y acetato de sodio).
- Una base débil y la sal de la misma base formada a partir de la neutralización de esa base con un ácido fuerte (Ej.: amoníaco y cloruro de amonio).

Ecuación de Henderson-Hasselbach

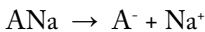
Esta ecuación nos permite calcular el pH de una mezcla reguladora conociendo:

- la constante de disociación del ácido (K_a) y
- la relación entre las concentraciones del ácido y de la sal ($[sal] / [ácido]$)

Para la deducción de esta ecuación tomaremos como ejemplo una mezcla simbólica compuesta por un ácido (AH) y su sal de Sodio (ANa). El ácido, por ser un ácido débil, tiene poca tendencia a disociarse y, por lo tanto, provee al medio escasos iones.



Por su parte la sal, que es un electrolito fuerte, libera gran cantidad aniones A^- que son comunes a la sal y al ácido:



Estos aniones liberados por la sal, aumentan la concentración de A^- desplazando a la izquierda la disociación del ácido y disminuyendo aún más el número de moléculas de ácido disociadas y por ello la concentración de H^+ libres.

La constante de disociación de este ácido (K_a) es:

$$K_a = [A^-] \cdot [H^+] / [AH]$$

Hemos visto que el valor de K_a depende de la fuerza del ácido, siendo mayor cuanto más fuerte es el ácido. Por ser una constante, cuando aumenta la concentración de uno o de los dos productos, la reacción se desplaza hacia la izquierda para mantener la relación sin variación.

Si de la ecuación anterior se despeja $[H^+]$ se obtiene:

$$[H^+] = K_a \cdot [AH] / [A^-]$$

Aplicando logaritmo negativo a esta expresión resulta:

$$-\log [H^+] = -\log \frac{[AH]}{[A^-]}$$

Empleando la misma notación que la de la escala de pH se obtiene:

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

La relación $[AH] / [A^-]$ se invierte al cambiar el signo al logaritmo. La notación $pK_a = -\log K_a$.

Así como al aumentar $[H^+]$ disminuye el pH, al aumentar el valor de K_a (cuanto más disociado se encuentre el ácido) menor es su valor de pK_a .

Los iones A^- del medio provienen de la sal ANa y del ácido AH. La sal se encuentra completamente disociada y el ácido, por ser débil, lo está muy poco y menos aún por efecto inhibitorio de la gran concentración de A^- provista por la sal. Por lo tanto, la contribución de A^- por disociación del ácido puede considerarse despreciable y en consecuencia la $[A^-]$ en la mezcla se considera igual a la $[sal]$. La $[AH]$ que representa la parte del ácido no disociada puede considerarse igual a $[ácido]$ ya que este está extremadamente poco disociado. De este modo la ecuación puede ser escrita:

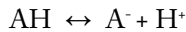
$$pH = pK_a + \log [sal] / [ácido]$$

Esta es la **ecuación de Henderson-Hasselbach** que permite calcular el pH de una mezcla reguladora.

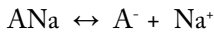
Como puede deducirse de la ecuación, el pH de la mezcla depende de la proporción en que se hallan el ácido y la sal y no de sus concentraciones absolutas.

Mecanismos de acción amortiguadora

En la mezcla reguladora AH - ANa, el ácido se encuentra poco disociado, de modo que en la solución predominan las moléculas sin disociar [AH]:



mientras que la sal se encuentra completamente disociada:

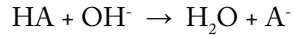


Comportamiento de la mezcla frente al agregado de un ácido y/o base fuerte

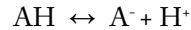
- Agregado de ácido fuerte
El agregado al sistema de un ácido fuerte, aporta gran cantidad de H^+ al medio. Considerando el equilibrio de disociación del ácido, se comprende que el aumento de $[\text{H}^+]$ tiende a mover la reacción hacia la izquierda, es decir, esos H^+ reaccionan con los aniones A^- provenientes de la sal para formar moléculas de AH sin disociar. Así, los H^+ agregados al medio han sido captados por la sal para formar moléculas no disociadas de AH que no acidifican el medio. Otra forma de interpretarlo es considerar que la mezcla reguladora ha destruido al ácido fuerte, formando en su lugar una cantidad equivalente de ácido muy poco disociado, es decir, dejando muy pocos H^+ libres. La concentración de sal, por ser ésta quien cedió los aniones A^- , disminuye en la misma proporción en que aumentó la concentración del ácido débil. Es interesante destacar que esta amortiguación del agregado de un ácido fuerte, es posible por la naturaleza del ácido que constituye la mezcla reguladora. Siendo éste un ácido débil, puede desplazar su

equilibrio hacia la formación de ácido no disociado, situación que no es posible con un ácido fuerte que se disocia totalmente.

- Agregado de una base fuerte
Cuando ingresa al sistema una base fuerte los OH^- de la misma consumen los H^+ del ácido débil para formar agua.



Pero, como consecuencia de la desaparición de los H^+ el equilibrio de disociación del AH se desplaza hacia la derecha regenerando los H^+ consumidos:



La mezcla reguladora ha amortiguado así el ingreso de la base fuerte: los HO^- liberados al medio han sido neutralizados, pero la concentración del ácido débil disminuye en una cantidad equivalente a la $[\text{OH}^-]$ ingresado y la concentración de sal aumenta en la misma proporción.

Del análisis del mecanismo de la acción amortiguadora es posible concluir que:

La mezcla reguladora no impide los cambios de pH pero los atenúa.

Ejemplo: Se tiene una mezcla amortiguadora con iguales concentraciones 0,01 Eq/l de ácido y de sal, siendo el $\text{pK}_a = 7,2$. El pH de la mezcla es 7,2.

Se agrega a la misma 0,005 Eq/l de ácido fuerte. El nuevo pH es:

$$\text{pH} = 7,2 + \log \frac{(0,01 - 0,005)}{(0,01 + 0,005)} = 6,72$$

consecuentemente:

$$\Delta\text{pH} = 7,2 - 6,72 = 0,478$$

Si esa cantidad de ácido hubiera sido agregado al agua pura, el cambio de pH hubiera sido francamente mayor. El pH previo al agregado es el pH del agua, es decir 7,0. El pH posterior al agregado del ácido se calcula de la siguiente manera: $\text{pH} = -\log [\text{ácido}] = -\log 0,005 = 2,30$

$$\Delta\text{pH} = 7,0 - 2,3 = 4,7$$

En este ejemplo se puede ver el efecto amortiguador de la mezcla, de manera similar se puede calcular la amortiguación del ingreso de 0,005 Eq/l de base fuerte:

$$\text{pH} = 7,2 + \log \frac{(0,01 + 0,005)}{(0,01 - 0,005)} = 7,68$$

$$\Delta\text{pH} = 7,2 - 7,53 = -0,48$$

Capacidad o eficacia amortiguadora

Una mezcla es más eficaz cuanto más resista la variación de pH. Así, su capacidad o eficacia se define como:

La cantidad (número de equivalentes) de ácido o base fuerte que provoca en el sistema un desplazamiento de pH de una unidad. Y se calcula:

$$\text{Eficacia} = \frac{\text{número de equivalentes de ácido o base que ingresan}}{\text{variación de pH}}$$

en el ejemplo anterior:

$$\text{Eficacia} = \frac{0,005 \text{ Eq/l}}{0,48} = 0,01$$

Propiedades de las mezclas reguladoras

Del análisis de la ecuación de Henderson-Hasselbach puede deducirse que:

El pH de una mezcla reguladora depende de

- La naturaleza del ácido débil que la integra, el cual determina el valor de K_a que es una constante característica de cada ácido. En el caso particular en que los componentes de la mezcla tengan iguales concentraciones (relación sal / ácido = 1), el pH tendrá el mismo valor que $\text{p}K_a$:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log 1 = \text{p}K_a + 0 = \text{p}K_a$$

- La proporción relativa entre la sal y el ácido, pero no de las concentraciones absolutas de

éstos. Así cuando *se diluye* una mezcla reguladora, las concentraciones de sal y ácido decrecen paralelamente, de modo que la relación sal / ácido permanece constante, y en consecuencia el pH no varía.

La eficacia de una mezcla reguladora depende de:

- La concentración relativa de sus componentes.

Puede demostrarse que una mezcla reguladora tiene su *máxima capacidad amortiguadora* cuando las concentraciones del ácido débil y de la sal son iguales.

En este caso particular, como ya vimos, se cumple que:

$$\text{pH} = \text{p}K_a$$

Sería demasiado largo analizar matemáticamente un ejemplo de lo enunciado aquí, pero puede hacerse tomando dos mezclas reguladoras con igual concentración total (suma de las concentraciones de sus componentes) y diferente proporción de los mismos.

Además está ampliamente demostrado en forma experimental que en una mezcla reguladora cualquiera, cuando el pH del medio coincide con el del $\text{p}K_a$ del ácido, es necesario agregar más ácido o más base para producir una misma variación de pH respecto a cuando el pH del medio está alejado del $\text{p}K_a$ del ácido.

Así es posible decir, en términos generales, que la resistencia a modificarse de la relación sal ácido por el agregado de ácido o álcalis es máxima cuando el cociente es igual a la unidad. Por lo tanto, para una dada concentración absoluta, la capacidad reguladora es máxima cuando contiene cantidades equivalentes de ácido y de sal.

Dicha capacidad disminuye cuando la relación sal ácido cambia en cualquier sentido. Aunque es difícil dar un límite exacto se acepta en general que una mezcla reguladora sigue teniendo capacidad amortiguadora útil siempre que la [sal] no sea más de 10 veces la [ácido] y a la inversa, mientras la [ácido] no supere 10 veces la [sal]. Lo que equivale a decir que la relación [sal] / [ácido] debe estar dentro del intervalo 10 - 0,1 o bien que la mezcla

será efectiva en un rango de pH entre:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log 10 = \text{pK}_a + 1$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log 0,1 = \text{pK}_a - 1$$

Esta premisa adquiere particular interés cuando se necesita escoger una mezcla reguladora para actuar a un determinado valor de pH. En este caso se prefiere aquella cuyo pK_a sea más próximo a ese pH.

- Las concentraciones absolutas del sistema. Si bien el pH de una mezcla reguladora no varía cuando se la diluye, su capacidad o eficacia amortiguadora será menor cuanto más diluida.

Esto se puede demostrar considerando dos sistemas amortiguadores, uno formado por AH 1M y ANa 1M y otro obtenido diluyendo el primero 100 veces (AH 0,01 M y ANa 0,01 M). A ambos sistemas se le agregan 0,005 Eq de ácido fuerte. Se calcula a continuación el pH de cada uno.

- En el sistema $[\text{AH}] = [\text{ANa}] = 1$ molar

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{sal}]}{[\text{ácido}]} = \text{pK}_a + \log 1 = \text{pK}_a$$

Luego del agregado de ácido obtenemos:

$$\begin{aligned} [\text{ANa}] &= 0,995 \text{ M} \\ [\text{AH}] &= 1,005 \text{ M} \end{aligned}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[0,995]}{[1,005]} = \text{pK}_a + 0,004$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a + 0,004 \rightarrow \Delta\text{pH} = 0,004$$

- En el segundo sistema $[\text{AH}] = [\text{ANa}] = 0,01 \text{ N}$, el pH original es igual al anterior, la dilución no afecta la proporción entre los componentes.

Luego del agregado de H^+ , el nuevo sistema queda formado por:

$$[\text{ANa}] = 0,005 \text{ M} \text{ y } [\text{AH}] = 0,015 \text{ M}$$

Entonces

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[0,005]}{[0,015]}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_a - 0,47 \rightarrow \Delta\text{pH} = 0,47$$

Como se pudo comprobar la mezcla diluida tiene igual pH pero es menos eficaz, porque para el mismo agregado de ácido permitió una mayor variación de pH.

Buffers fisiológicos

La concentración de H^+ es una de las constantes del medio interno que se mantiene dentro de límites muy estrechos porque es muy importante evitar variaciones y en consecuencia el organismo dispone de un eficaz mecanismo de regulación. El componente más inmediato de este mecanismo está formado por un sistema de amortiguadores denominados **amortiguadores fisiológicos**.

El medio interno contiene múltiples especies químicas que funcionan como buffer al pH fisiológico. Entre éstos se destacan principalmente el sistema del bicarbonato, el de las proteínas y el de los fosfatos. La importancia relativa de cada uno de éstos varía según el compartimento del organismo que se considera.

La sangre es un sistema de dos compartimentos: el plasma y los glóbulos rojos. El plasma contiene tres sistemas buffer importantes: bicarbonato, fosfato y ciertas proteínas que actúan como tales. El sistema buffer del bicarbonato es el principal, siendo responsable del 75 % de la capacidad tampón de este compartimento. En los glóbulos rojos, por otra parte, el buffer más importante es el de la hemoglobina a quién corresponde el 60% de la capacidad amortiguadora total de los mismos, le sigue el sistema CO_3H^- con el 30% y en proporción relativamente más pequeña el de los fosfatos.

Es interesante destacar aquí que, si bien el plasma y los glóbulos rojos constituyen compartimentos separados con características especiales, actúan en forma sinérgica y, en conjunto, constituyen un mecanismo óptimamente adaptado para tamponar los equivalentes ácidos originados por el metabolismo celular favoreciendo simultáneamente el intercambio gaseoso a nivel tisular y pulmonar. Dado que,

en cuanto a su actividad como buffer, se considera a la sangre como un compartimiento único que intercambia y se equilibra con todos los tejidos, es la sangre el medio que se estudia cuando se desean obtener datos de la situación ácido base de un organismo.

En el compartimiento intracelular, adquiere particular importancia el sistema de los fosfatos y el de las proteínas y en menor escala el de CO_3H^- . Cuando el organismo es sometido a una sobrecarga de ácido o de base, los sistemas buffer del compartimiento intracelular actúan en forma conjunta con los del extracelular para amortiguar el pH.

El buffer principal del líquido intersticial, incluyendo la linfa, es el CO_3H^- y también contiene fosfatos en concentraciones pequeñas. Este compartimiento posee una capacidad buffer muy similar a la del plasma, debido a que ambos fluidos tienen la misma concentración de CO_3H^- .

La parte mineral del hueso, que también interviene en la homeostasis del pH está depositado en la superficie del esqueleto, en forma de cristales de hidroxiapatita, cubierta por una capa amorfa de absorción que contiene Na^+ , Ca^{++} , K^+ , Mg^{++} , así como carbonato y citrato.

Como se observa, el medio interno no posee un único sistema buffer sino varios, de tal manera que la $[\text{H}^+]$ en ese medio se halla en equilibrio con todos los pares buffer existentes. Así toda modificación en la $[\text{H}^+]$ repercute no sólo en el más eficaz, cambiando su relación sal/ácido sino también en la relación sal/ácido de los otros buffer, de forma que el efecto sobre cada uno es menor.

La expresión **principio isohídrico** se utiliza para designar el hecho de que todos los pares buffers se hallan en equilibrio con la misma $[\text{H}^+]$, es decir:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HPO}_4^-]}{[\text{H}_2\text{PO}_4^-]} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{a_{\text{PCO}_2}} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{Prot}^-]}{[\text{HProt}]}$$

Por lo tanto ante un desequilibrio ácido-alcalino hay refuerzo recíproco de la acción de los diversos amortiguadores y es suficiente analizar el comportamiento de un solo par buffer para comprender la respuesta de todo el conjunto buffer a dicho disturbio.

A continuación se expondrán las características particulares de cada una de las mezclas reguladoras que actúan en el organismo, hecho que permite denominarlas mezclas reguladoras o buffer fisiológicos.

Bases buffers o aniones pH dependientes

Retomando el concepto de ácidos fuertes y débiles podemos deducir que los ácidos fuertes, que se disocian totalmente, producen una concentración de aniones que no se modifica por variaciones del pH del medio. A la inversa los débiles se disocian muy poco y el equilibrio de la disociación está fuertemente influenciado por la concentración de H^+ que es uno de los productos de la reacción.

Se denominan aniones pH dependientes a los aniones cuya concentración depende de concentración de protones en el medio. Por esto la concentración de estos aniones, en sangre, son un índice del estado ácido-base del paciente. Fácilmente se comprende que los aniones (sales) de las mezclas amortiguadoras son *aniones pH dependientes*. Son ejemplos de ellos: HCO_3^- , HPO_4^- , Pr^- , Hb^- etc.

Se los denomina *pH dependientes* para diferenciarlos de aquellos como el SO_4^- y el Cl^- que provienen de ácidos fuertes (H_2SO_4 , HCl respectivamente), que al disociarse totalmente liberan aniones cuya concentración es independiente del pH del medio.

Considerando el principio isohídrico y los mecanismos de la acción amortiguadora podemos deducir que frente a un aumento en la concentración de protones todos los aniones capaces de captarlos reaccionan con los mismos para neutralizarlos, impidiendo así modificaciones importantes del pH del medio interno y forman los ácidos débiles correspondientes.

El plasma tiene una concentración de bases buffer (BB) en condiciones normales aproximada a 41 mEq/l de los cuales el HCO_3^- aporta 24 mEq/l y los proteínatos 17 meq/l, mientras que los HPO_4^- son cuantitativamente insignificantes.

La sangre entera tiene una concentración de bases buffer mayor (47 meq/l) y por lo tanto una capacidad amortiguadora superior al

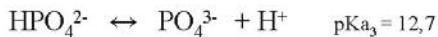
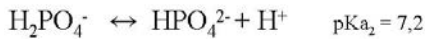
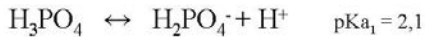
plasma, debido a las mezclas reguladoras contenidas en los eritrocitos. La concentración de bases buffer en la sangre entera depende del hematocrito y de la concentración de hemoglobina y como estos factores se modifican con la edad y el sexo, cada individuo tiene su propio valor normal de bases buffer.

Lo visto en los “Mecanismos de la acción amortiguadora” nos permiten comprender cómo y por qué se modifica la concentración de las bases buffer en los disturbios ácido-base.

Sistema de los fosfatos

El ácido fosfórico (H_3PO_4) es un ácido débil poliprótico que existe en el organismo en forma libre en muy pequeña proporción y unido también a compuestos orgánicos de interés biológico.

Cede sus protones en tres etapas:



El pKa de la segunda etapa es el más cercano al pH del medio interno. A 7,4, la primera disociación se ha completado y la última no alcanza a producirse, de modo que en nuestro organismo solo existen los fosfatos H_2PO_4^- y HPO_4^{2-} que actúan como el ácido y la sal de ese par buffer. A la temperatura del organismo y a la fuerza iónica del plasma, el pK_a toma un valor de 6,8 de modo que la relación sal / ácido ($\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$) resulta ser 4 a 1. Siendo la concentración de la sal 4 veces mayor que la del ácido este buffer es más eficaz para tamponar el ingreso de ácidos que el de bases, lo que es una ventaja biológica ya que el organismo produce principalmente equivalentes ácidos.

Dado que la eficacia de la amortiguación depende de la concentración absoluta del sistema y de la proximidad del pK al pH a regular, este buffer, aunque está bastante diluido en el plasma y en el líquido intersticial, cumple bien el segundo requisito y por eso es un eficiente regulador fisiológico.

En la célula, se hallan los fosfatos orgánicos (hexosafosfatos, glicerosfosfatos, fosfolípidos

y fosfoproteínas) en mayor concentración que en el plasma por lo que constituyen uno de los amortiguadores intracelulares más importantes.

Los fosfatos inorgánicos que ingresan con el alimento, se eliminan por orina, por lo que en ella se hallan en mayor concentración y tienen mayor importancia en la regulación de su pH. Como el pH de la orina, en condiciones normales, es próximo a 6, en ella la relación $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ es 1 a 4, es decir, inversa a la del plasma.

Sistemas de los ácidos orgánicos y sus sales

Estos ácidos –por ej.: pirúvico, láctico, acético, butírico, etc.– provienen del metabolismo celular. Como su concentración en sangre es muy baja y su pKa está alejado del pH fisiológico su acción amortiguadora en plasma tiene poco interés, aunque son más importantes en el interior celular.

Sistema del amonio

Está constituido por una base débil (amoníaco NH_3) que en medio ácido capta protones formando el ión amonio (NH_4^+). Este es el ácido conjugado que en medio alcalino libera el protón y genera NH_3 .

La ecuación correspondiente es:



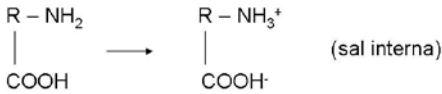
Este sistema de especial importancia en el proceso de acidificación urinaria. Cuando se secretan grandes cantidades de ácido fuerte por orina, la capacidad amortiguadora de los buffer urinarios puede agotarse al alcanzar un pH de 4,5 a 5, es entonces cuando adquiere importancia el buffer de amonio. El NH_3 es sintetizado por las células tubulares a partir de la glutamina y como es liposoluble, atraviesa las membranas celulares por difusión simple pasando a la luz tubular donde capta los H^+ formando NH_4^+ , el cual, por ser insoluble en lípidos, queda retenido en el fluido tubular (“fenómeno de atrapamiento”).

De esta manera los H^+ son reemplazados por iones NH_4^+ y el pH aumenta permitiendo una mayor eliminación de protones sin acidificar excesivamente la orina.

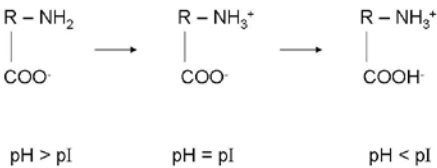
Sistemas de aminoácidos y proteínas

Son amortiguadores de características muy especiales por su naturaleza anfótera.

Los aminoácidos son sustancias que reúnen en su estructura grupos de carácter básico (NH₂; amino) y de carácter ácido (COOH; carboxilo) por lo que se comportan como anfólito.

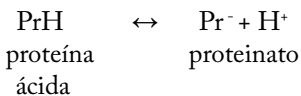


En principio su acción depende de que en medio ácido se comportan como bases y en medio básico como ácidos equilibrando la reacción del medio. El pH al cual la disociación ácida tiene el mismo valor que la básica, se denomina **punto isoelectrico (pI)**, de modo que la carga eléctrica de la molécula es cero.



Las proteínas al estar constituidas por aminoácidos poseen numerosos grupos básicos y ácidos libres por lo que también son anfólitos. En solución acuosa existen como iones en los que el grupo NH₃⁺ es el ácido conjugado de la base NH₂ y el COO⁻ es la base conjugada del grupo COOH.

Las proteínas del plasma, cuyo punto isoelectrico está en la zona débilmente ácida, en pH alcalino el medio interno se comportan como ácidos débiles y el equilibrio entre el ácido y su base conjugada se puede representar:

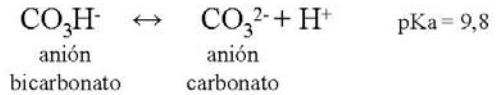
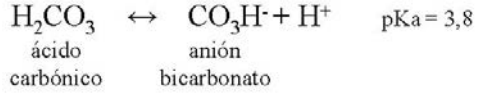


En el caso de aquellas proteínas que presentan un grupo imidazol (ej: hemoglobina), como su punto isoelectrico es cercano al pH sanguíneo, la disociación como ácido o base dependerá del valor que tome el pH de la sangre.

Sistema del bicarbonato

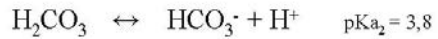
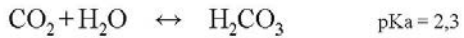
Es el responsable del 75% de la capacidad amortiguadora plasmática y del 30% en los glóbulos rojos.

El ácido carbónico (H₂CO₃) es un ácido diprótico débil que se disocia en dos etapas:



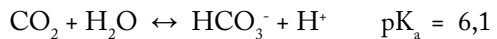
En nuestro organismo la primera disociación es la que tiene importancia. La relación de los dos componentes de este sistema (ácido carbónico / bicarbonato) está condicionada por la presión parcial de CO₂ en el medio y por eso la relación se enuncia más comúnmente como CO₂/CO₃H⁻.

Esta última implica además el equilibrio de hidratación del CO₂ a ácido carbónico:



La hidratación del CO₂ (y deshidratación del H₂CO₃) es una reacción lenta, pero en el organismo es acelerada por la presencia de la enzima anhidrasa carbónica presente en los tejidos.

Sumando ambas ecuaciones y simplificando los términos comunes a ambos lados resulta:



El tampón HCO₃⁻ tiene algunas características físicas, químicas y biológicas que lo distingue de los demás por lo tanto es necesario estudiarla con más detenimiento.

La concentración del H₂CO₃ no es fácil de determinar prácticamente, pero si lo es determinar el contenido total de CO₂ acidificando una muestra (sangre, orina, etc.) y midiendo la pCO₂. En estas condiciones todo el bicarbonato se transforma en CO₂ de modo que lo que

se obtiene es la suma de todos los componentes del sistema:

$$[\text{CO}_2]_{\text{medida}} = [\text{CO}_2] + [\text{H}_2\text{CO}_3] + [\text{HCO}_3^-]$$

Ahora bien, a pH fisiológico 7,4 y con un pK_a de 6,1, la relación sal / ácido ($\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$) es de 20/1, es decir:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{sal}]}{[\text{ácido}]}$$

$$7,4 = 6,1 + \log \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{[\text{CO}_2]}$$

Pero CO_2 es un gas del que conocemos la presión parcial en equilibrio con el gas disuelto en la sangre. Para calcular la $[\text{CO}_2]$ en Eq/l se debe usar su coeficiente de solubilidad: $\alpha_{\text{CO}_2} = 0,03 \text{ meq/l mmHg}$ a 37°C , así:

$$[\text{CO}_2] = 0,03 \text{ meq/l mmHg} \cdot \text{pCO}_2$$

Por lo tanto, la ecuación de Henderson-Hasselbach se reescribe:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{\alpha \text{pCO}_2} = 6,1 + \log \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{0,03 \left(\frac{\text{mEq}}{\text{l} \times \text{mmHg}} \right) \times \text{pCO}_2}$$

En condiciones fisiológicas, se tiene:

$$\text{pH} = 7,4 \pm 0,05$$

$$\text{pCO}_2 = 40 \text{ mmHg} \pm 5$$

$$[\text{HCO}_3^-] = 24 \text{ meq/l} \pm 2$$

Con estos valores $[\text{HCO}_3^-] / [\text{CO}_2]$ resulta 24/1,2 = 20/1

Si analizamos las condiciones en que una mezcla reguladora es eficaz, se encuentra que en el caso del sistema $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$:

- El pK_a 6,1 se aleja más de una unidad del pH 7,4 a regular.
- La relación sal / ácido es superior a 10/1.
- La cantidad absoluta de unos de los componentes $[\text{CO}_2]$ es escasa.

Sin embargo se la considera la más importante mezcla del organismo. Veamos por qué:

Para comprenderlo debemos diferenciar en el organismo los buffers *abiertos* de los *cerrados*.

Un tampón es cerrado cuando el número de equivalentes permanece siempre constante. Cuando ingresa un ácido, parte de la sal del

sistema se convierte en el ácido conjugado, las concentraciones de los componentes se modifica, pero la concentración del tampón (la suma de ambos o absoluta) permanece constante.

Un tampón es abierto cuando el número de equivalentes no es constante. En la mezcla alguno de los componentes puede ser parcialmente quitado o agregado modificando la concentración del tampón.

En nuestro organismo la mezcla $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$ es abierta porque:

- A la sangre ingresa continuamente CO_2 proveniente de la actividad metabólica.
- El pulmón, a través de la ventilación elimina constantemente CO_2 .

El organismo regula la concentración de CO_2 controlando la velocidad con que el pulmón elimina CO_2 . Así, por ejemplo en situaciones en que aumenta la producción, el aparato respiratorio aumenta su frecuencia (hiper-ventilación) produciendo un lavado de CO_2 pulmonar y disminuyendo en consecuencia la pCO_2 . Cuando, en forma opuesta, hay una disminución de CO_2 el aparato respiratorio disminuye la frecuencia (hipoventilación) y de esta forma retiene CO_2 aumentando la pCO_2 .

De lo dicho anteriormente podemos concluir que la ecuación de equilibrio entre el CO_2 disuelto, el H_2CO_3 y el CO_3H^- es la siguiente:



El equilibrio se desplaza hacia la derecha si aumenta la pCO_2 y hacia la izquierda si disminuye la pCO_2 .

Por otro lado, también se desplaza a la izquierda si ingresan equivalentes ácidos y aumenta $[\text{H}^+]$ y a la derecha si ingresan bases que sustraen $[\text{H}^+]$ del medio.

El sistema $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$ utilizado "in vitro" no es efectivo para regular el pH 7,4 puesto que en estas condiciones funciona como un sistema cerrado. Por el contrario, "in vivo" -como sistema abierto- tiene una notable eficacia.

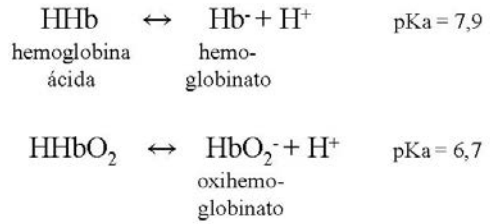
Sistema de la hemoglobina

Es el amortiguador de la sangre de mayor importancia fisiológica, tanto por su capacidad para neutralizar y transportar los H^+ como por

la estrecha vinculación entre esta función y la de transportar gases respiratorios: CO₂ y O₂.

La capacidad amortiguadora está determinada principalmente por la disociación ácida del grupo imidazol del aminoácido histidina que está unido al hierro. La vinculación entre las funciones de amortiguación y transporte de gases se debe a la especial propiedad de este grupo de modificar su disociación ácida según la molécula de hemoglobina esté oxigenada (HbO₂) o desoxigenada (Hb).

En consecuencia la hemoglobina se comporta como un ácido débil cuya disociación -y su pKa- depende de que lleve o no oxígeno adsorbido sobre el hierro. Concretamente la oxihemoglobina es un ácido más fuerte que la hemoglobina desoxigenada. Las ecuaciones de disociación son las siguientes:



Como puede verse el pKa de la HHb es mayor al pH 7,4 y el pKa de la HHbO₂ es menor. La variación de pKa de la Hb repercute en el transporte de gases.

En los tejidos, debido al metabolismo, existe un defecto de O₂ y exceso de CO₂ y de H⁺. La sangre arterial que llega a ese nivel tiene la hemoglobina oxigenada y como el pKa de la HbO₂ es menor que 7,4, hay más O₂Hb⁻ que HHbO₂. En presencia del bajo contenido de O₂

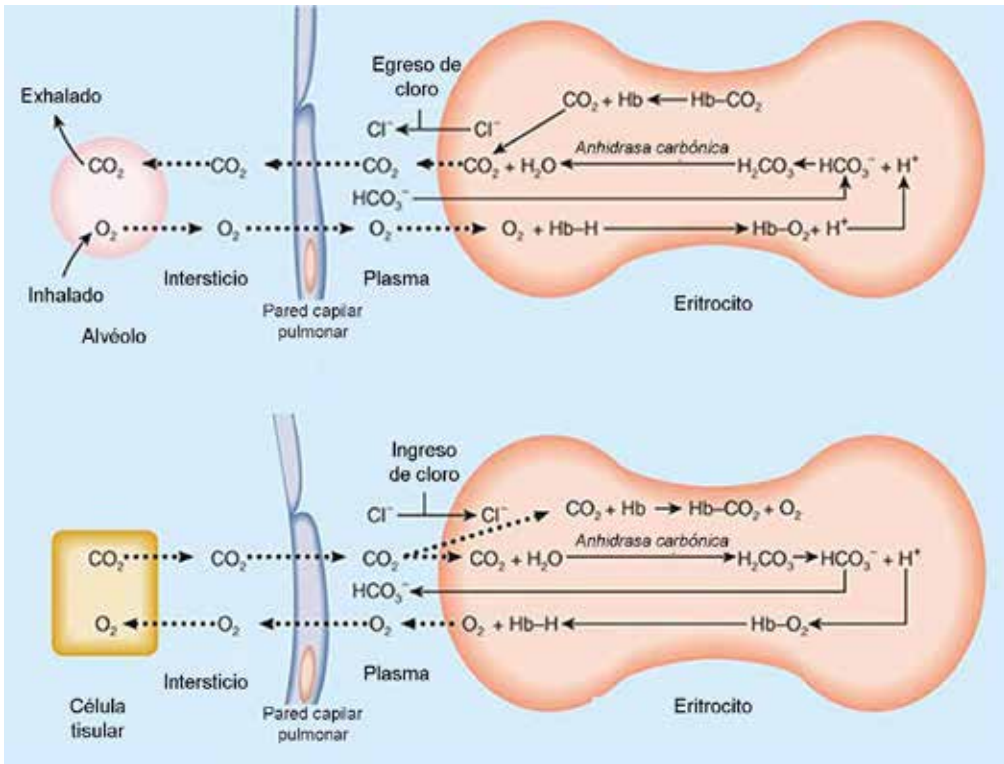
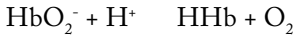


Figura 16.1: Mecanismo de acción buffer del sistema de la hemoglobina. En el panel superior se esquematiza el intercambio de gases a nivel alveolar. El oxígeno ingresa al eritrocito y se une con la hemoglobina que se encuentra asociada con un protón. Dicha unión libera el protón de la hemoglobina, el que es amortiguado por el bicarbonato intracelular formando ácido carbónico. El bicarbonato ingresa al eritrocito en intercambio con cloro a fin de mantener la electroneutralidad. La anhidrasa carbónica disocia el ácido carbónico en CO₂ y agua. El CO₂ difunde hacia el alveolo favorecido por su gradiente de concentración. El panel inferior muestra el proceso inverso. Nótese que en ambos procesos se intercambia bicarbonato por cloro. El coeficiente osmótico del cloro es superior al del bicarbonato, factor que explica que el hematocrito venoso sea levemente superior al hematocrito arterial.

del tejido la oxihemoglobina tiende a liberar el oxígeno, con lo que se transforma en Hb desoxigenada. Esta última, por tener un $pK_a > 7,4$ se encuentra predominantemente como HHb. De esta manera al tiempo que libera O_2 secuestra iones H^+ del medio regulando el pH tisular.

Resumiendo las dos ecuaciones: la de desoxigenación y la de tamponamiento resulta:



A nivel pulmonar se invierte este proceso, la Hb se oxigena y se transforma en un ácido con mayor tendencia a disociarse, con lo que al mismo tiempo que capta oxígeno libera H^+ que compensan la alcalinidad del medio pulmonar (Figura 16.1).

Concepto de exceso de bases

El plasma tiene una concentración de bases buffer (BB) en condiciones normales aproximadamente de 41 meq/l de los cuales el HCO_3^- aporta 24 meq/l y los proteínatos 17 meq/l, mientras que los HPO_4^- son cuantitativamente insignificantes.

La sangre entera tiene una concentración de bases buffer mayor (47 meq/l) y por lo tanto una capacidad amortiguadora superior al plasma, debido a las mezclas reguladoras contenidas en los eritrocitos. La concentración de bases buffer en ellos es aproximadamente 55 meq/l.

La concentración de bases buffer en la sangre entera depende del hematocrito y de la concentración de hemoglobina y como estos factores se modifican con la edad y el sexo, cada individuo tiene su propio valor de bases buffer.

Las bases buffer de la sangre comprenden dos grupos:

- Bases buffers bicarbonato (BBB o BB HCO_3^-): provienen de un ácido volátil (H_2CO_3) o no fijo y son las únicas que están en equilibrio con el CO_2 del aire alveolar.



- Bases buffers no bicarbonato (BBnoB o BB no HCO_3^-) que provienen de ácidos fijos ej. HPO_4^- , $Prot^-$, Hb^- , etc.

El contenido de bases buffers totales (BBT) de la sangre entera se la puede expresar como la suma de las bases buffer bicarbonato más la no bicarbonato. Esto es:

$$BBT = BB \ HCO_3^- + BB \ no \ HCO_3^-$$

La base buffer normal (BBN) es la concentración de bases buffer que posee la sangre si el pH de su plasma es de 7,4 al equilibrar la muestra con una presión parcial de CO_2 de 40 mmHg. Para que esto se cumpla, la $[HCO_3^-]$ en el plasma, de acuerdo con la ecuación de Henderson Hasselbach, debe ser de 24mmo/l.

A un pH distinto de 7,4 y a una pCO_2 distinta a 40 mmHg, se pueden medir las bases buffer de ese estado ácido - base, se llaman bases buffer reales (BBR).

El agregado de iones hidrógeno o de hidroxilos a una muestra de sangre normal produce en ésta una variación en la concentración de base "buffer" equivalente a la cantidad de ácido o base agregada. Esta variación recibe el nombre de exceso de base (EB). El exceso de base es el parámetro que permite comparar las bases buffers reales de un individuo con sus base buffer normales y estimar su estado ácido - base. Se define como:

$$EB = BBR - BBN$$

El valor normal del EB es 0 ± 2 meq/l. Este se considera negativo ($EB < -2$ meq/l) cuando es la consecuencia del agregado de un ácido, es decir, cuando la base buffer disminuye; y positivo ($EB > 2$ meq/l) cuando resulta del ingreso de una base, en cuyo caso la base buffer aumenta. Analizado de otra manera se pueden presentar 3 posibilidades:

1. $BBR = BBN$ por lo que $EB = 0$ (cero)
2. BBR mayores que la BBN , resultando un Exceso de Base (EB) positivo (+ ó > 0), indicando un déficit de ácido o exceso de base buffer.
3. BBR menores que las BBN , resultando en Exceso de Base (EB) negativo (- ó < 0), lo que significa un exceso de ácido o déficit de bases buffer.

Bibliografía

1. Berne R. y Levy M.: "Fisiología". Ed. Harcourt Brace, España, 1998.
2. Blanco A. "Química Biológica" 7ª Edición. Ed. El Ateneo.
3. Del Castillo L.F.: "El fenómeno mágico de la ósmosis". Fondo de Cultura Económica, 1997.
4. Frumento A.: "Biofísica". Ed. Interamericana.
5. Grigera J. R.: "Elementos de Biofísica". Ed. Hemisferio Sur, 1980.
6. Grigera R.J.: "Elementos de Biofísica". Ed. Hemisferio Sur S.A., 1980.
7. Guerreo Legarreta M.: "El agua" 1ª Edición. Fondo de Cultura Económica, S.A., México.
8. Jimenez Vargas-Macarulla. "Físico-química Fisiológica" 3ª Edición. Ed. Interamericana S.A.
9. Jimenez-Vargas: "Físicoquímica – Fisiológica".
10. Meyer P.: "Fisiología Humana". Salvat Editores S.A., 1985.
11. West J. B.: "Bases Fisiológicas de la Práctica Médica". Ed. Médica Panamericana, 1993.

Mecanismos compensatorios renales del estado ácido-base

17

Figueroa N., Aranalde G., Mujica G., Velzi D.

Introducción

La homeostasis diaria del estado ácido-base (EAB) se encuentra bajo control de mecanismos regulatorios renales y respiratorios. La acidificación renal comprende una compleja serie de mecanismos que culminan en la reabsorción del bicarbonato (CO_3H^-) filtrado y la excreción de ácidos fijos. La función reguladora del aparato respiratorio se logra mediante adecuación de la ventilación a los requerimientos metabólicos y juega un papel trascendental en el control químico de la respiración y en la regulación de la pCO_2 , variables troncales en la regulación acidobásica.

Acidificación renal

Diariamente se filtran alrededor de 4.300 mEq de CO_3H^- considerando una velocidad de filtración glomerular de 120 ml/min. La excre-

ción de ácidos es de mucha menor cuantía, cercana a 50 – 100 mEq/día, pero es igualmente trascendental para la homeostasis acidobásica y es regulada minuciosamente para mantener el balance.

Así, la homeostasis del EAB se comprende mejor cuando se analiza las variables finalmente reguladas por los aparatos respiratorio y renal, variables constitutivas del sistema amortiguador $\text{CO}_3\text{H}^-/\text{CO}_2$

El equilibrio de estos compuestos se expresan a través de la ecuación de Henderson-Hasselbach de la siguiente manera:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{[\text{CO}_2]}$$

donde el pK de dicha mezcla es 6.9 y $[\text{CO}_2]$ es calculada como la pCO_2 multiplicado por el coeficiente de solubilidad del CO_2 en plasma cuyo valor es de 0.033 litros de CO_2 por cada litro de plasma. Para mayor detalle véase el capítulo de “pH y mezclas reguladoras”.

Este buffer desempeña un rol fundamental en el equilibrio ácido-básico debido a que ambos reactantes son regulados en forma independientes, el CO_3H^- por medio de cambios en la excreción renal de H^+ y el CO_2 a través de cambios en la tasa de ventilación alveolar.

La concentración de ácidos y bases en el organismo es regulada mediante tres vías:

- La dieta que constituye la fuente exógena más importante
- El metabolismo tisular que representa la fuente endógena
- La pérdida de base en la materia fecal: se pierden aproximadamente cerca de 20 a 30 mEq/día de CO_3H^- y bases equivalentes a aniones orgánicos)

Las bases se originan en el organismo a través del metabolismo de los aminoácidos (glutamina) y de ciertos aniones orgánicos (citrate, lactato). Por cada molécula de base perdida en materia fecal se retiene un H^+ en el compartimento ó líquido extracelular, por lo que la resultante de estas numerosas reacciones bioquímicas es la adición de ácido a los líquidos del organismo (0,7 a 1 mEq/kg de peso corporal de ácido no volátil es adicionado al organismo cada día).

Los ácidos pueden ser clasificados según sus comportamientos químicos como volátiles y no volátiles (ó fijos). Cada uno de estos ácidos posee vías metabólicas diferentes.

Los ácidos volátiles provienen del catabolismo fisiológico de los hidratos de carbono y de las grasas. Cuando la perfusión tisular es adecuada, el oxígeno está disponible en los tejidos y la insulina se encuentra en sus niveles normales, los hidratos de carbono y las grasas se metabolizan a CO_2 y H_2O . Normalmente se genera entre 15 a 20 moles de CO_2 pero su presencia es efímera ya que es eliminado de manera eficaz del organismo por los pulmones. Esto es debido a que el CO_2 disuelto en la sangre se encuentra en equilibrio con el CO_2 gaseoso y, por lo tanto, este CO_2 derivado del metabolismo tisular no influye en el equilibrio acidobásico.

Los ácidos no volátiles son aquellos que no derivan directamente de la hidratación del CO_2 sino que se desprenden de su metabolismo a nivel celular y son más numerosos. Entre ellos

se encuentran el ácido sulfúrico, proveniente de la oxidación de los sulfuros orgánicos de la dieta contenido en los aminoácidos metionina y cisteína; el ácido fosfórico proveniente de la hidrólisis de las fosfoproteínas y fosfolípidos y aquellos provenientes de la oxidación de diversos compuestos. Estos últimos están representados, por ejemplo, por el ácido láctico y pirúvico, derivados de la oxidación de la glucosa; ácido acetoacético y 3-hidroxi-butírico, proveniente de la oxidación de los triglicéridos y ácido úrico, originado de la oxidación de las nucleoproteínas. Asimismo, el catabolismo proteico también origina ácidos no volátiles o fijos.

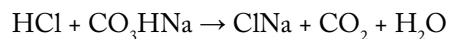
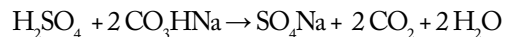
La producción diaria media de los ácidos no volátiles es de 50 a 100 mEq es decir de 1 a 1,5 mEq/Kg/día, si bien la tasa de síntesis puede variar según la composición de la dieta. El ritmo de producción de ácido también se ve incrementado en situaciones patológicas tales como el ayuno, quemaduras, intervenciones quirúrgicas, fiebre, cetoacidosis diabética y con la ingestas de diversos medicamentos.

De la misma forma en que ocurre con otras sustancias orgánicas la composición corporal de H^+ debe mantenerse en equilibrio, de manera que exista una relación estable entre su síntesis, eliminación y depósitos.

El organismo utiliza 3 líneas de defensa para disminuir el impacto de las alteraciones acidobásica en el pH del líquido orgánico:

- Tamponamiento químico por soluciones buffer en el LEC y el líquido intracelular (LIC)
- Compensación respiratoria puesta en juego en minutos a través de cambios en la ventilación alveolar para control del nivel de CO_2 .
- Compensación renal realizada en horas mediante reposición de bases perdidas y eliminación de ácidos fijos.

Los ácidos no volátiles no circulan a través del cuerpo sino que son inmediatamente neutralizados por el CO_3H^- en el LEC, por ejemplo:



Este proceso de neutralización cede las sales de sodio de los ácidos fuertes y extrae CO_3H^- del LEC. El LEC contiene aproximadamente 350 mEq de CO_3H^- , los ácidos no volátiles son rápidamente tamponados tanto en el LEC como en el LIC por el buffer más importante que es el $\text{CO}_3\text{H}^-/\text{CO}_2$. Si el CO_3H^- no se recupera la producción diaria de ácidos no volátiles produciría la depleción del mismo en 3 días, por lo tanto para mantener el equilibrio acidobásico el riñón debe confrontar dos importante tareas a fin de preservar la composición acidobásica normal del organismo: 1) recuperar el CO_3H^- perdido por la neutralización de los ácidos no volátiles, previniendo de esta forma la pérdida de CO_3H^- por la orina y 2) excretar iones H^+ .

Excreción renal de ácidos

En condiciones normales el sistema renal excreta una cantidad de ácido igual a la producción de ácidos no volátiles y, de esta forma, recupera el CO_3H^- perdido en el proceso de amortiguación. Tanto la reabsorción del CO_3H^- filtrado como la excreción de ácido se consiguen mediante la excreción de hidrogeniones por las nefronas. En un solo día las nefronas secretan 4.390 mEq de H^+ en el líquido tubular. La mayoría del H^+ segregado es útil para reabsorber la carga filtrada de CO_3H^- y solamente una cantidad equivalente a la producción de ácidos no volátiles (50 a 100 mEq) se excreta por orina.

Los riñones no pueden excretar una orina más ácida que un pH 4 a 4,5. Por lo tanto para excretar una mayor cantidad de ácidos, los riñones excretan H^+ con tampones urinarios como el fosfato, si bien, existen otros componentes de la orina que pueden actuar como buffer.

Los diferentes tampones urinarios se denominan ácidos titulables (esta denominación se debe al método utilizado en el laboratorio para su cuantificación). Dicho método consiste en agregar una base a la muestra de orina hasta que la misma alcance el pH de 7,4 (es decir hasta que alcance el valor del pH plasmático). La cantidad de base añadida es igual a la cantidad de H^+ titulados por estos tampones urinarios.

La excreción de H^+ como ácido titulable no alcanza para equilibrar la carga diaria de ácidos no volátiles, es por ello que los riñones han adicionado un mecanismo importante que contribuye al mantenimiento del equilibrio acidobásico a través de la síntesis y excreción de amonio (NH_4^+). Así por cada NH_4^+ excretado en la orina retorna un CO_3H^- a la circulación sistémica, lo que permite recuperar el CO_3H^- perdido durante la neutralización de los ácidos no volátiles. Este tipo de excreción se denomina acidez no titulable debido a que la adición de una base no neutraliza este tipo de ácido. La suma de la acidez titulable y no titulable conforman la excreción neta de ácido (ENA) y puede ser calculada de la siguiente manera:

$$\text{ENA} = [\text{acidez no titulable} + \text{acidez titulable}] - [\text{bicarbonato urinario}]$$

$$\text{ENA} = [(\text{NH}_4^+ \text{ u} \times \text{V}) + (\text{AT}_\text{u} \times \text{V})] - (\text{CO}_3\text{H}^- \text{ u} \times \text{V})$$

Así, para mantener el equilibrio acidobásico la ENA debe igualar a la producción de ácidos no volátiles y, como se excreta muy poco CO_3H^- por orina, la excreción de ácido neta se ve reflejada esencialmente por el ácido titulable y la excreción de NH_4^+ . La acidez titulable representa aproximadamente un tercio de la ENA y el NH_4^+ los dos tercios restantes.

Por lo tanto la ENA (NH_4^+ más acidez titulable) es equivalente a la excreción renal de ácido. Varios puntos deben ser tenidos en cuenta respecto a la ENA respecto al balance acidobásico:

- El NH_4^+ excretado, la acidez titulable excretada y la reabsorción de CO_3H^- son todos promovidos por la secreción de H^+ a lo largo del nefrón.
- Una muy pequeña cantidad de H^+ (0,1 mEq /l) es excretado en forma libre, aún con un pH urinario igual a 4.
- La acidez titulable se encuentra representada mayoritariamente por el fosfato, principal buffer urinario.
- Cuando el pH urinario es menor de 6,5 muy poco CO_3H^- es excretado y, consecuentemente, la ENA es igual a la acidez titulable más el NH_4^+ .

- La producción y excreción de NH_4 es críticamente importante en este proceso ya que es el principal compuesto regulado por el riñón en respuesta a alteraciones del balance ácido base.

Transporte de H^+ / CO_3H a lo largo del nefrón

Virtualmente todos los segmentos constitutivos del nefrón participan en el transporte del H^+ , ya sea para la reabsorción o para la generación de CO_3H . La secreción de H^+ por las células del nefrón es de suma importancia ya que reabsorbe la carga filtrada de CO_3H , disminuye el pH urinario y determina la secreción de NH_4^+ .

De estos procesos la reabsorción de la carga filtrada de CO_3H (4.500mEq/día) es cuantitativamente la más importante (Figura 17.1), mientras que la cantidad de H^+ requerida para la excreción de NH_4^+ y tamponada por buffer urinarios es menor a 100 mEq /día

Reabsorción de CO_3H

La reabsorción de bicarbonato se encuentra íntimamente ligada a la secreción de H^+ . Más del 90% de la secreción de H^+ por el riñón tiene por objetivo la recaptación del CO_3H filtrado, proceso posibilitado por la presencia de proteí-

nas especializadas en transporte de membrana de las células epiteliales.

Se describirán los eventos en cada uno de los segmentos constitutivos de la nefrona respecto a la reabsorción de CO_3H .

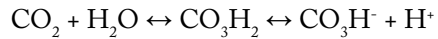
Túbulo contorneado proximal

El túbulo contorneado proximal (TCP) reabsorbe el 80% de la carga filtrada de CO_3H y un 15% se reabsorbe en el asa ascendente gruesa de Henle.

El manejo del CO_3H a nivel del TCP implica globalmente tres procesos (Figura 17.2):

1. la facilitación de la hidratación del CO_2 por la anhidrasa carbónica (AC) tanto a nivel de membrana plasmática como a nivel intracelular.
2. la secreción apical de H^+
3. la salida basolateral de CO_3H acoplado al Na^+

La anhidrasa carbónica (AC) es una enzima que cataliza la reacción de hidratación del CO_2 de manera bidireccional para sintetizar ácido carbónico (CO_3H_2), compuesto que, posterior y espontáneamente se disocia en CO_3H e H^+ . La reacción es la siguiente:



A nivel renal existen dos isoformas de la AC funcionalmente activas: la luminal o unida a la membrana plasmática, denominada AC tipo IV y la citoplasmática, denominada AC tipo II. La AC tipo II se encuentra presente en todas las células que participan en la regulación del EAB. La AC tipo IV se localiza en la membrana apical y basolateral de las células epiteliales del segmento S1 y S2 del TCP, células implicadas en los mecanismos de transporte de H^+ . También se encuentra presente en las membranas apical y basolateral de las células de la rama ascendente gruesa de Henle y en algunas células del TCD y túbulo colector (TC).

La secreción de H^+ a través de la membrana apical de las células se realiza por dos mecanismos: 1) el cotransporte Na^+/H^+ y 2) el mecanismo H^+/ATPasa .

El intercambiador Na^+/H^+ pertenece predominantemente a la isoforma 3 (NHE3) de la familia ubicua de intercambiadores Na^+/H^+

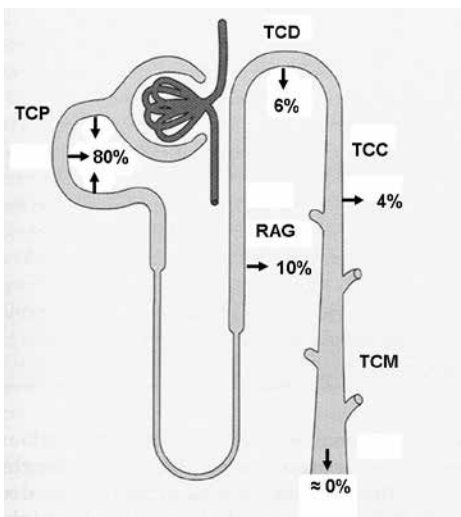


Figura 1.17: Esquemización de la reabsorción renal de bicarbonato. TCP: túbulo contorneado proximal, RAG: rama ascendente gruesa, TCD: túbulo contorneado distal, TCC: túbulo colector cortical, TCM: túbulo colector medular.

que actúa en células no epiteliales a fines regulatorios de pH y volúmenes celulares. Este mecanismo de transporte representa la vía más importante para la secreción de H^+ y es responsable de la reabsorción de dos tercios del CO_3H^- filtrado. Constituye la principal modalidad de reabsorción de sodio en el TCP y transporta otros iones tales como litio y NH_4^+ . Este intercambiador utiliza como fuerza impulsora el elevado gradiente de sodio entre la luz tubular (140 mEq/l) y el interior de la célula tubular (10 mEq/l), gradiente mantenido por la acción de la bomba $Na^+-K^+-ATPasa$ localizada en la membrana basolateral. Debido a la reabsorción prácticamente equivalente de Na^+ y agua, la concentración de sodio en el líquido tubular se mantiene alrededor de 140 mEq/l en toda su extensión.

La bomba $H^+-ATPasa$ de tipo vacuolar, de multisubunidades, localizada en el TCP, reabsorbe alrededor de un tercio del CO_3H^- filtrado. Desde el punto de vista energético, este mecanismo de transporte es electrogénico y comparte la mayoría de las subunidades de la bomba $H^+-ATPasa$ localizada en el túbulo contorneado distal (TCD). Se ha postulado que este mecanismo puede ser responsable de toda la secreción residual de H^+ en el TCP cuando el intercambiador Na^+-H^+ se encuentra inoperante.

Ambos mecanismos de transporte aseguran una concentración luminal de H^+ para lograr una adecuada reabsorción de CO_3H^- . Este último, una vez filtrado y presente en el líquido tubular se combina con el H^+ para generar CO_3H_2 , el cual, mediante la acción de la AC tipo IV se disocia en CO_2 y H_2O . El CO_2 ingresa a la célula y, una vez en el citoplasma y bajo la acción catalítica de la AC tipo II, se combina con H_2O para generar CO_2H_3 y disociarse posteriormente en CO_3H^- e H^+ . El H^+ vuelve nuevamente hacia el líquido tubular por el intercambiador Na^+-H^+ y por la bomba $H^+-ATPasa$ en tanto que el bicarbonato se transloca al espacio peritubular asociado al Na^+ que ingresó por el contratransporte Na^+-H^+ .

La salida basolateral de CO_3H^- acoplado al Na^+ es sumamente importante para la secreción apical de H^+ . La salida de CO_3H^- hacia el intersticio peritubular y sangre capilar completa el ciclo de reabsorción de CO_3H^- . Esta expulsión es mediada por un cotransportador electrogénico que acopla un Na^+ con tres CO_3H^- denominado NBC1. La fuerza impulsora para este mecanismo es el gradiente eléctrico entre el interior celular negativo y el intersticio positivo. Además de este cotransportador, existe en la membrana basolateral otros mecanismos que posibilitan la reabsorción de CO_3H^- como el intercambiador $Cl^- - CO_3H^-$ acoplado o no al Na^+ .

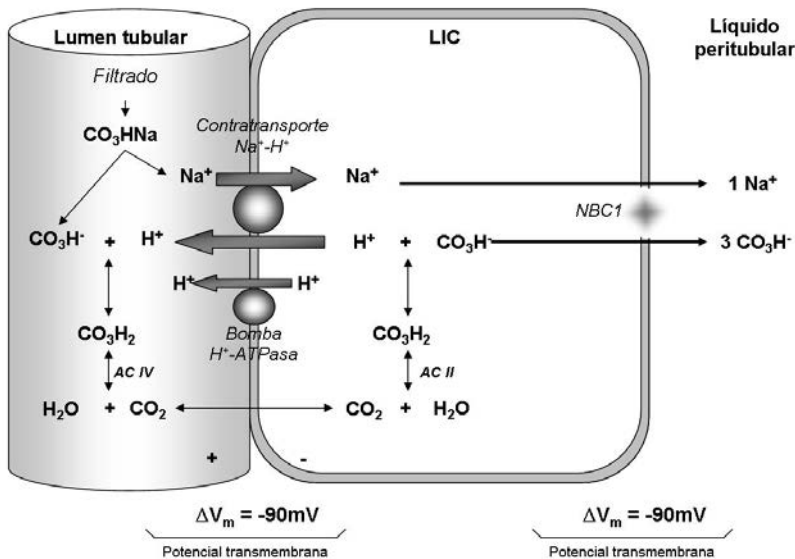


Figura 17.2: Mecanismos involucrados en la reabsorción de bicarbonato en el túbulo contorneado proximal.

Asa de Henle

El principal sitio donde tiene lugar la reabsorción de bicarbonato es la porción ascendente gruesa. En este sitio, el principal mecanismo secretor de H^+ lo constituye el intercambiador Na^+-H^+ con sus isoformas NHE3 y NHE2 y, en menor medida una bomba $H^+-ATPasa$. En la membrana basolateral se encuentra presente un cotransportador $Na^+-CO_3H^-$ que, a diferencia del cotransportador del TCP, es electroneuro (transloca un Na^+ por cada CO_3H^-). El cotransportador del asa de Henle es conocido como NBC2 ó NBCn1. También existen otros mecanismos de transporte a nivel de la membrana basolateral entre los que se encuentran el intercambiador $Cl^- - CO_3H^-$, el cotransportador $K^+ - CO_3H^-$ e intercambiadores Na^+-H^+ pertenecientes a las isoformas NHE1 y NHE4. Salvo estas excepciones, el mecanismo de reabsorción de CO_3H^- es igual al que toma lugar en el TCP.

Nefrona distal

Los segmentos constitutivos de la nefrona distal (túbulo contorneado distal, túbulo conector, túbulo colector cortical y túbulo colector medular) son responsables de tres eventos troncales en la acidificación urinaria:

1. reabsorción del CO_3H^- remanente, alrededor de un 5 a 10% del filtrado
2. generación de ácido titulable adicional
3. generación de NH_4^+ o ácido no titulable

En conjunto, los ácidos titulables y el NH_4^+ se encuentran ligados a la generación de nuevo CO_3H^- .

Todas estas funciones se llevan a cabo mayoritariamente, ligadas a la secreción apical de H^+ y a la reabsorción de CO_3H^- . Si bien existe una importante heterogeneidad estructural y funcional entre los segmentos constitutivos de la nefrona distal, comparten muchas características respecto a la secreción de H^+ acoplada a la reabsorción de CO_3H^- .

El modelo general de la célula secretora de H^+ acoplada a la reabsorción de CO_3H^- puede basarse en la célula intercalar A ó α del túbulo colector cortical (Figura 17.3, panel izquierdo). En todos los segmentos se secreta H^+ por la membrana luminal por dos mecanismos:

- la bomba $H^+-ATPasa$ apical de tipo va-

cuolar: este mecanismo es el principal que utiliza la célula para la secreción de H^+ . Es electrogénica y, por ende, influenciada por el voltaje a través de la membrana.

- la bomba $H^+-K^+-ATPasa$: esta bomba secreta H^+ intercambiándolo por K^+ por lo que define a este mecanismo como electroneuro. Existen dos isoformas de bomba $H^+-K^+-ATPasa$, la gástrica y la colónica, y son bombas $ATPasa$ dependientes de K^+ de clase E1, E2 (tipo P). No existe consenso general si estas bombas desempeñan algún rol importante en la secreción global de H^+ o si su inactivación o disminución de la actividad es compensada por otros mecanismos secretores de H^+ . La isoforma colónica posee la capacidad de sustituir, a nivel renal, el H^+ por el Na^+ y actuar como una bomba $Na^+-K^+-ATPasa$, o bien puede sustituir el K^+ por el NH_4^+ y secretar NH_4^+ contribuyendo a la carga de la acidez no titulable.

A nivel de la membrana basolateral se encuentra presente un intercambiador $Cl^- - CO_3H^-$ que media la expulsión de CO_3H^- al intersticio. Esta expulsión se lleva a cabo mediante una forma truncada de intercambiador AE1 (denominado intercambiador aniónico 1). Este intercambiador, a diferencia del existente en el TCP, es electroneuro, es decir intercambia un Cl^- por un CO_3H^- .

También poseen alta concentración de AC tipo II.

El mecanismo general de la secreción de H^+ en la célula intercalar A implica la secreción de H^+ hacia el lumen tubular predominantemente por acción de la bomba $H^+-ATPasa$ apical y en menor medida por bomba $H^+-K^+-ATPasa$. Una vez el H^+ en el lumen se combina con el CO_3H^- para formar CO_3H_2 , compuesto que se disocia en CO_2 y H_2O por acción de la AC. El CO_2 ingresa a la célula y se hidrata por acción de la AC tipo II para formar CO_3H_2 . Éste último, tras su disociación espontánea, genera H^+ , el que nuevamente egresa al lumen y CO_3H^- que se expulsa de la célula mediante el intercambiador aniónico electroneuro $Cl^- - CO_3H^-$.

Histológicamente, la nefrona distal, también posee células secretoras de CO_3H^- representadas por las células intercalares B.

El modelo general de la célula secretora de CO_3H^- puede basarse en la célula intercalar B o β del túbulo colector cortical (Figura 17.3, panel derecho). En estas células, a diferencia e inversamente a las células intercalares A, la H^+ -ATPasa se encuentra localizada en la membrana basolateral y el intercambiador Cl^- - CO_3H^- en la membrana apical de las células. Puede decirse que las células intercalares B se encuentran funcionalmente polarizadas en forma inversa respecto a las células intercalares A. El intercambiador Cl^- - CO_3H^- es diferente del que se encuentra en la membrana basolateral de las células intercalares secretoras de H^+ y se lo identifica como pendrina, producto genético responsable del síndrome de Pendred caracterizado por sordera y bocio de herencia autosómica recesiva. Se ha identificado un nuevo intercambiador aniónico luminal denominado AE4.

El mecanismo general de la reabsorción de CO_3H^- en la célula intercalar B implica un proceso funcional inverso respecto a la célula intercalar A. La existencia del intercambiador Cl^- - CO_3H^- en la membrana apical hace que el CO_3H^- se expulse desde la célula al lumen tubular en intercambio con Cl^- manteniendo de esta forma la elctroneutralidad. El CO_3H^- intracelular proviene de la disociación del CO_3H_2 que se formó por la hidratación del CO_2 intracelular mediante la acción catalítica de la AC tipo II. El H^+ aportado por la disociación del CO_3H_2 es expulsado al intersticio por la H^+ -ATPasa laterobasal.

Túbulo contorneado distal y túbulo conector

Las células epiteliales del TCD carecen de células intercaladas. Las células constitutivas del epitelio llevan a cabo la secreción apical de H^+ a través de un contratransporte Na^+ - H^+ (NHE2) y una H^+ -ATPasa. Las células intercaladas aparecen recién en el túbulo conector (considerado como la porción final del TCD). A diferencia del TCD, el túbulo conector realiza la secreción de H^+ mediante la bomba H^+ -ATPasa y tiene la capacidad de secretar CO_3H^- ante cargas básicas.

Túbulo colector cortical

El túbulo colector cortical posee células intercalares A con capacidad para reabsorber CO_3H^- y células intercalares B con capacidad de secretar CO_3H^- . Bajo situaciones normales, existe simultáneamente tanto secreción como reabsorción de CO_3H^- . La magnitud y el sentido del transporte de CO_3H^- estaría regulada por otros tipos de células diferentes a las intercalares mediante un cotransporte Cl^- - CO_3H^- localizado en la membrana apical y basolateral.

Túbulo colector medular

El túbulo colector medular externo posee células principales e intercalares de tipo A en su porción proximal o externa. En esta sección se reabsorbe sodio generando un potencial transepitelial lumen negativo. La sección interna no posee células principales, carece de transporte de sodio y tiene un voltaje luminal positivo. Al

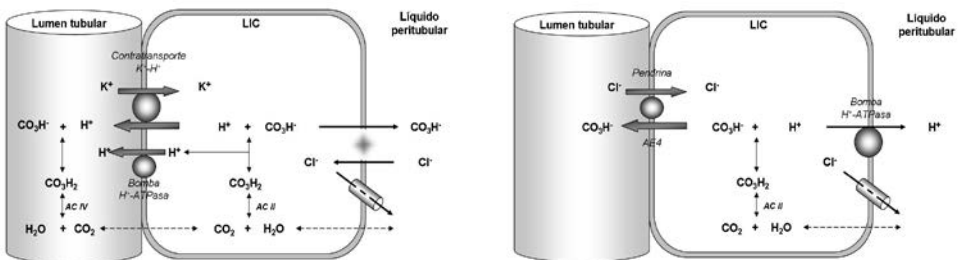


Figura 17.3: Esquematación de los mecanismos involucrados en el manejo renal distal de hidrógenos y bicarbonato. Panel izquierdo: se representa la célula intercalar A o alfa, caracterizada por secretar protones a la luz tubular, acción posible por la existencia de dos mecanismos de transportes luminales y otro baso lateral. Panel derecho: representación de la célula intercalar B o beta, obsérvese que esta célula se encuentra funcionalmente polarizada respecto a la célula intercalar alfa. Para mayor detalle léase el texto.

poseer alta expresión de AC tipo IV, permite una elevada tasa de reabsorción de CO_3H^- .

El túbulo colector medular interno secreta H^+ con eficacia si bien los aspectos moleculares por los que se realiza dicha secreción no se encuentran dilucidados.

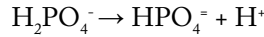
Formación de nuevo bicarbonato

Si bien la reabsorción de CO_3H^- es necesaria para maximizar la excreción neta de ácido, por sí misma no recupera todo el CO_3H^- perdido durante la neutralización de los ácidos no volátiles producidos durante el metabolismo. Por lo tanto, para poder mantener el equilibrio acidobásico, los riñones deben reemplazar el CO_3H^- perdido por nuevo CO_3H^- . La generación de nuevo CO_3H^- se logra mediante la excreción de ácidos titulables y de la síntesis y excreción de NH_4^+ .

Generación de acidez titulable

Debido a la gran reabsorción que experimenta el CO_3H^- a nivel del TCP y asa de Henle, la concentración intratubular de dicho ión a nivel de la nefrona distal es muy baja. Consecuentemente, el H^+ secretado a dicho nivel no es tamponado por CO_3H^- sino por el principal buffer urinario representado por el sistema de fosfato. Con pH plasmático normal y, por tanto del filtrado glomerular, alrededor del 80% del fosfato se encuentra en forma divalente ($\text{HPO}_4^{=}$) y un 20% se encuentra en forma monovalente (H_2PO_4^-). La forma monovalente es

un ácido débil, en tanto que la forma divalente constituye la base conjugada:



Al inicio del TCP se encuentra la mayor concentración de $\text{HPO}_4^{=}$ y menor concentración de H_2PO_4^- (similar a la relación existente en plasma). Conforme se progresa por el sistema tubular, la concentración de H^+ se incrementa progresivamente y la reacción se desplaza hacia la izquierda, de modo tal que la concentración de $\text{HPO}_4^{=}$ disminuirá en concomitancia con un aumento de H_2PO_4^- . Cada H^+ secretado a la luz consume un $\text{HPO}_4^{=}$ y genera un H_2PO_4^- . El H_2PO_4^- es lo que constituye mayoritariamente la acidez titulable (tabla 1).

La cantidad de fosfato disponible para este proceso es muy variable y depende de diversos factores. La carga filtrada total de fosfato se encuentra alrededor de 160 mmol/día asumiendo una velocidad de filtración glomerular de 180 l/día y una concentración plasmática de fosfato de 1 mmol/día, cerca del cual, un 90% se encuentra en forma libre. La fracción reabsorbida es alrededor del 75 al 90%. Así, el fosfato divalente no resorbido disponible para la amortiguación se aproxima a 40 mmol/día. En conclusión, los riñones pueden excretar H^+ mediante el sistema amortiguador de fosfato a un ritmo cercano a 40 mmol/día (Figura 17.4).

Existen otros amortiguadores orgánicos en la orina y bajo ciertas condiciones aparecen

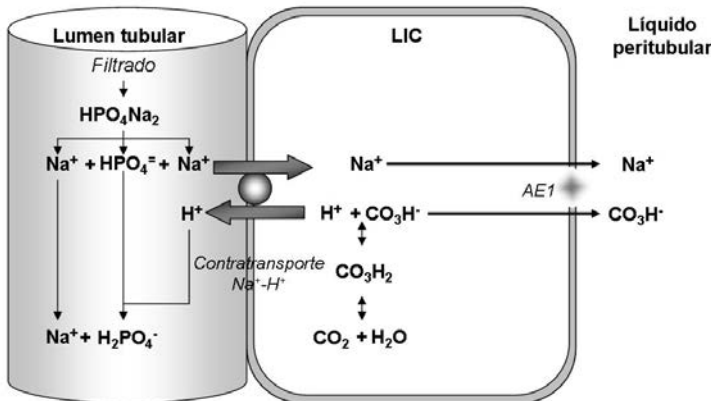
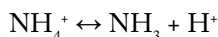


Figura 17.4: Mecanismos involucrados en la generación de acidez titulable.

en el líquido tubular en cantidades suficientes para permitirles actuar también como amortiguadores de importancia.

Generación de acidez no titulable

Bajo condiciones fisiológicas, la excreción renal de NH_4^+ representa alrededor de dos tercios de la excreción neta de ácido. En condiciones normales, la excreción de amonio es alrededor de 40-50 mEq/día, pero en presencia de acidosis intensa puede ser incluso 10 veces mayor, a diferencia de la acidez titulable cuyo incremento es mucho más limitado. El amonio es un ácido débil con un pKa de 9 cuya disociación es la siguiente



Más del 99% del mismo se encuentra como NH_4^+ a pH 7,4.

El amonio es producido a nivel de las células epiteliales del TCP a partir de la glutamina liberada desde el hígado y captado por las células epiteliales renales a partir de la luz y/o del intersticio renal. Cada molécula de glutamina genera dos moléculas de NH_4^+ y el anión divalente a-cetoglutaratato (también conocido como 2-oxoglutaratato ó 2-oxopentano-diato). El primer proceso del metabolismo se encuentra representado por la desaminación de la glutamina mediante acción de la glutaminasa para generar ácido glutámico y NH_3 . El ácido glu-

támico es sometido a una desaminación oxidativa por acción de la glutamato deshidrogenasa y genera a-cetoglutaratato y otra molécula de NH_3 . Por su parte el metabolismo del a-cetoglutaratato produce dos moléculas de CO_3H^- . El primer CO_3H^- se origina por las reacciones sucesivas a las que el a-cetoglutaratato es sometido en el ciclo de Krebs hasta obtener malato. El segundo CO_3H^- se sintetiza en el paso del oxalacetato (compuesto inmediatamente posterior al a-cetoglutaratato en el ciclo de Krebs) a fosfoenolpiruvato mediante la acción catalítica de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa. Las moléculas así formadas de CO_3H^- , abandonan la célula por la membrana basolateral y penetra en los capilares peritubulares como nuevo CO_3H^- .

El NH_3 así sintetizado puede retornar a la circulación o ser secretado a la luz tubular. Si el NH_3 no es excretado es utilizado por el hígado para generar nuevamente glutamina o bien, se combina con CO_3H^- para formar urea. Si el NH_3 es secretado, se expulsa hacia la luz tubular mediante difusión, la cual se encuentra facilitada por la baja concentración intraluminal de NH_3 resultante de la disminución del pH de la luz generada por la secreción de H^+ ; una vez en la luz se combina con H^+ para formar NH_4^+ .

Parte del NH_3 generado en el interior de la célula del TCP se combina con H^+ para formar NH_4^+ , el cual es secretado mediante el contra-

Tabla 17.1: Aniones titulables en orina. * La excreción es estimada para una persona de 70 kg de peso.

Anión	pK	Excreción (mmol/día) *
Acetato	4,75	0,1-3,7
Acetoacetato	3,8	< 0,1
b-hidroxibutirato	4,7	< 0,1
Citrato	5,6	5-17
Fumarato	3,0	0,05-0,3
Lactato	0,3	3,1
Propionato	4,9	< 0,1
Succinato	5,6	0,3-1,2
Creatinato	4,9	12
Formiato	3,8	0,04-0,73
Glicólico	3,8	1-1,2
Oxalato	4,2	0,1-,05
Fosfato	12,3	20-30
Urato	5,6	4-6

transporte $\text{Na}^+\text{-H}^+$ presente en la membrana apical sustituyendo al H^+ . Alrededor de un 20% del NH_4^+ producido por el TCP difunde de la célula a través de la membrana basolateral hacia la circulación venosa renal.

A nivel del asa de Henle el NH_3 y NH_4^+ son transportados hacia el intersticio, ofertando alrededor del 50% del amoníaco recibido hacia el túbulo distal. El amoníaco experimenta un proceso de contracorriente en el asa de Henle, motivo por el cual, la concentración intersticial del mismo aumenta progresivamente desde la región medular externa hacia las papilas profundas. Este mecanismo de contracorriente se evidencia por el reciclado del amoníaco. A nivel de la rama ascendente gruesa (con muy baja permeabilidad al NH_3), el NH_4^+ se reabsorbe principalmente mediante sustitución del K^+ en el cotransporte $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$. El voltaje transepitelial luminal positivo de este segmento dirige la reabsorción paracelular de NH_4^+ . A nivel intersticial el NH_4^+ se disocia en NH_3 y H^+ . El NH_3 difunde al interior de

la rama descendente y hacia el intersticio en la rama ascendente fina como parte del sistema de contracorriente del NH_4^+ . Gran parte del NH_4^+ reabsorbido en el asa ascendente gruesa de Henle se acumula en el intersticio medular y de allí es secretado hacia el líquido tubular por el túbulo colector.

Dos mecanismos han sido identificados para la secreción tubular de NH_4^+ por el túbulo colector (Figura 17.5):

Difusión no iónica: En este proceso el NH_3 difunde desde el intersticio medular hacia la luz del túbulo colector, cuyo líquido se encuentra acidificado por la secreción de H^+ de las células intercaladas. Este líquido luminal puede alcanzar pH tan bajo como de 4 - 4,5, por lo tanto el NH_3 que difunde desde el intersticio medular hacia la luz del túbulo colector (difusión no iónica) gana un H^+ convirtiéndose en NH_4^+ por el líquido tubular ácido.

Difusión por atrapamiento: Dado que el túbulo colector es menos permeable al NH_4^+ que al NH_3 , el NH_4^+ es atrapado en la luz tubular

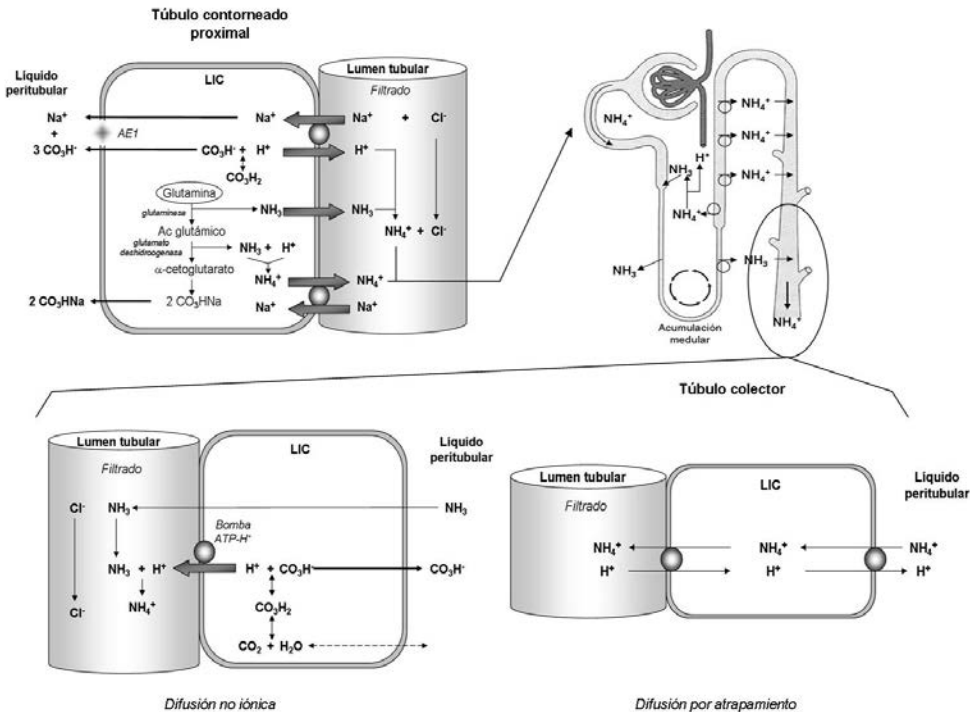


Figura 17.7: Secreción tubular de amoníaco y los mecanismos de difusión no iónica y por atrapamiento implicados. Véase el texto para mayor detalle.

(difusión por atrapamiento) y eliminado del organismo por la orina, este segundo mecanismo implica la intervención de los intercambiadores $\text{NH}_4^+ - \text{H}^+$ localizados en la membrana basolateral y apical de las células del túbulo colector.

La secreción de H^+ por el túbulo colector es esencial para la excreción de NH_4^+ , ya que si se inhibe la secreción de H^+ por el túbulo colector, el NH_4^+ reabsorbido por el asa ascendente gruesa de Henle no se excreta en la orina y es llevado a la circulación sistémica donde el hígado lo convierte en urea con consumo CO_3H^- . La excreción de NH_4^+ por la orina pueda utilizarse como marcador del metabolismo de la glutamina en el túbulo proximal.

Regulación del transporte de H^+ / CO_3H^- a lo largo del nefrón

La respuesta de los riñones a los cambios en el equilibrio acidobásico incluye una serie de mecanismos compensatorios que pueden ser agrupados en: 1) cambios inmediatos, principalmente representados por modificaciones en

la actividad y/o en el número de transportadores de membrana y 2) cambios a largo plazo que implican la síntesis de nuevos transportadores. La presencia de acidosis estimulará los mecanismos fisiológicos a lo largo de todo el nefrón que culminarán en un incremento de la secreción de H^+ a fines de mitigar el descenso de pH, en tanto que la alcalosis incrementará la secreción de CO_3H^- (Tabla 17.2).

Descenso de la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ sérico

En presencia de acidosis (descenso primario de CO_3H^-) se constata una mayor secreción de H^+ como mecanismo amortiguador. Dicho mecanismo consta de tres procesos: 1) generación de un gradiente de concentración de H^+ entre la célula (por disminución del pH del LIC) y el líquido tubular que favorece la secreción de H^+ a través de la membrana apical, 2) cambios alostéricos e incremento de la cinética de acción en el transporte de proteínas, como pudo constatare en el intercambiador $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ (NHE3) a nivel del TCP y 3) reclutamiento desde el LIC a la

Tabla 17.2: Factores involucrados en la regulación del transporte de bicarbonato e hidrógeno en el nefrón.

Factor	Principal lugar de acción
Secreción incrementada de H^+	
Primario	
- Descenso de la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ sérico (\downarrow pH)	Todo el nefrón
- Incremento de la pCO_2 arterial	Todo el nefrón
- Cortisol	Túbulo contorneado proximal
- Endotelina	Túbulo contorneado proximal
Secundario	
- Incremento de la carga filtrada de CO_3H^-	Túbulo contorneado proximal
- Contracción del volumen del LEC	Túbulo contorneado proximal
- Angiotensina II	Túbulos contorneado proximal y distal
- Aldosterona	Túbulos distal y colector
- Hipopotasemia	Túbulo contorneado proximal
- PTH (efecto crónico)	Rama ascendente gruesa y túbulo distal
Secreción incrementada de CO_3H^-	
Primario	
- Incremento de la $[\text{CO}_3\text{H}^-]$ sérico (\uparrow pH)	Todo el nefrón
- Disminución de la pCO_2 arterial	Todo el nefrón
Secundario	
- Disminución de la carga filtrada de CO_3H^-	Túbulo contorneado proximal
- Expansión del volumen del LEC	Túbulo contorneado proximal
- Hipoaldosteronismo	Túbulos distal y colector
- Hiperpotasemia	Túbulo contorneado proximal
- PTH (efecto agudo)	Túbulo contorneado proximal

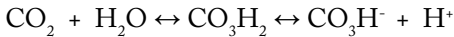
membrana de transportadores de H^+ por medio de vesículas intracelulares. Este mecanismo general se constata tanto en el TCP, donde tiene lugar la inserción del contratransporte Na^+-H^+ y la $H^+-ATPasa$, como en la membrana apical en las células intercalares del túbulo colector, donde la acidosis estimula la inserción exocitótica de la $H^+-ATPasa$ en la membrana apical.

Ante una acidosis crónica el número de transportadores se encuentran aumentados, ya sea por un incremento en la transcripción de los genes de dicho transportador o por la traslación aumentada del ARNm del transportador. Estos cambios incluyen al intercambiador Na^+-H^+ y al cotransporte $1Na^+-3CO_3H^-$ del TCP y la $H^+-ATPasa$ de las células intercaladas.

Si bien algunos de estos efectos se encuentran relacionados a una disminución del pH intracelular, la mayoría de las alteraciones en el transporte celular de H^+ está dado por hormonas u otros factores.

Incremento de la pCO_2 arterial

El aumento de la pCO_2 arterial origina descenso del pH por desviación de la fórmula de hidratación del CO_2 hacia la formación de H^+ y CO_3H^- como muestra la siguiente reacción:



Los sucesos que toman lugar orientados a minimizar los cambios ocasionados en el pH son idénticos a los descriptos recientemente, ya que el denominador común es el descenso de pH intracelular.

Cortisol

La acidosis estimula la secreción de cortisol en la corteza suprarrenal, el cual actúa a nivel renal aumentando la transcripción de los genes del intercambiador Na^+-H^+ y del cotransporte $1Na^+-3CO_3H^-$ del TCP como así también la síntesis del ARNm de estos transportadores. Se ha atribuido al cortisol como mediador de la estimulación el flujo neto de calcio del hueso en presencia de acidosis.

Endotelina

La endotelina es producida por las células endoteliales y las células del TCP, las cuales ejercen su

acción a través de mecanismos autocrino y paracrino. En presencia de acidosis la secreción de endotelina se encuentra aumentada. En el TCP aumenta la fosforilación y posterior inserción del cotransporte $1Na^+-3CO_3H^-$ en la membrana basolateral. La endotelina también puede dar repuestas en otros segmentos del nefrón.

Incremento de la carga filtrada de CO_3H^-

Debido a que la secreción de H^+ en el TCP y en el asa ascendente gruesa de Henle está ligada a la reabsorción de Na^+ (a través del intercambiador Na^+-H^+), los factores que alteran la reabsorción de Na^+ afectan en forma secundaria la reabsorción de H^+ . Así, el incremento de la carga filtrada de CO_3H^- , estimula la reabsorción del mismo junto al Na^+ para mantener la electroneutralidad. El ingreso de Na^+ se realiza en contratransporte con H^+ incrementando de esta manera su secreción.

Contracción del volumen del líquido extracelular

Las alteraciones del equilibrio del Na^+ a través de cambios producidos en el LEC también impactan en la secreción de H^+ . Así, la contracción del volumen promueve la secreción de H^+ a través de distintos mecanismos. La contracción del LEC es sensada por los barorreceptores localizados en la arteriola aferente y estimula la secreción del eje renina-angiotensina-aldosterona. Esta activación lleva finalmente al incremento de la reabsorción de Na^+ acoplado a un incremento en la secreción de H^+ . Otro mecanismo por el cual la contracción del volumen del LEC lleva a un aumento en la secreción de H^+ está dado por los cambios en las fuerzas de Starling en los capilares peritubulares. La alteración de estas fuerzas aumenta la reabsorción total del TCP, conduciendo a una mayor reabsorción de la carga filtrada de CO_3H^- .

Angiotensina II

La angiotensina II actúa en el TCP estimulando el intercambiador Na^+-H^+ en la membrana apical y también el cotransporte $1Na^+-3CO_3H^-$ en la membrana basolateral. Este efecto estimulador incorpora un aumento en la actividad de los transportadores y la inserción exocitótica de

los mismos en la membrana. En menor grado la angiotensina II favorece la secreción de H^+ en la primera porción del TCD, proceso mediado por el intercambiador Na^+-H^+ .

Aldosterona

Mientras que la principal acción de la aldosterona es la estimulación de la reabsorción de Na^+ en el TCD y el colector, también estimula la secreción de H^+ en las células intercaladas de estos segmentos, tanto en forma directa como indirecta. Asimismo, la aldosterona estimula la reabsorción de Na^+ por las células principales lo que lleva a modificación del voltaje transepitelial con hiperpolarización facilitando de esta manera la secreción de H^+ por las células intercaladas. Además de este efecto indirecto, la aldosterona actúa en forma directa sobre las células intercaladas estimulando también la secreción de H^+ .

Hipopotasemia

Por mecanismos no del todo claros, la hipo-

potasemia estimula la secreción de H^+ a nivel del TCP. A nivel del túbulo colector la secreción de H^+ se encuentra ligada al aumento en la expresión de $H^+-K^+-ATPasa$ en las células intercaladas.

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea (PTH) presenta un comportamiento bimodal dependiendo del tiempo de acción. Los efectos de la acción a corto plazo consisten la inhibición de la secreción de H^+ en el TCP; esto lo logra mediante la inhibición de la actividad del intercambiador Na^+-H^+ por endocitosis del intercambiador desde la membrana apical.

A largo plazo la PTH estimula la secreción de H^+ al actuar sobre la rama ascendente gruesa de Henle y el TCD; este efecto estimulador de la PTH sobre la excreción de H^+ se debe en parte a la mayor entrega de fósforo a lugares distales de la nefrona donde se titula y se excreta como ácido titulable.

Bibliografía

1. Alpern, R.J. and Rector, F. C. Renal Acidification: Cellular Mechanisms of Tubular Transport and Regulation. *Comprehensive Physiology*. 2011. 767–812.
2. Al-Awqati Q. The cellular renal response to respiratory acid-base disorders. *Kidney Int* 1985;28:845–855
3. Alpern RJ. Bicarbonate-renal interactions in the rat proximal convoluted tubule: An effect of volume flux on active proton secretion. *J Gen Physiol*. 1984; 84:753–770
4. Alpern RJ. Mechanism of basolateral membrane H⁺/OH⁻/HCO₃ transport in the rat proximal convoluted tubule. A sodium-coupled electrogenic process. *J Gen Physiol*. 1985; 86:613–636
5. Alpern RJ, Cogan MG, Rector FC Jr. Effect of luminal bicarbonate concentration on proximal acidification in the rat. *Am J Physiol*. 1982; 243:F53-F59
6. Alpern RJ, Cogan MG, Rector FC Jr. Flow dependence of proximal tubular bicarbonate absorption. *Am J Physiol*. 1983; 245:F478-F484
7. Alpern RJ, Cogan MG, Rector FC Jr. Effects of extracellular fluid volume and plasma bicarbonate concentration on proximal acidification in the rat. *J Clin Invest*. 1983; 71:736–746
8. Alpern RJ, Warnock DG, Rector FC Jr. Renal acidification mechanisms. In: Brenner BM, Rector FC (eds) *The Kidney*. WB Saunders, Philadelphia. 1986; pp 206–249
9. Aronson PS. Mechanism of active H⁺ secretion in the proximal tubule. *Am J Physiol*. 1983; 245:F647-F659
10. Berry CA, Warnock DG. Acidification in the in vitro perfused tubule. *Kidney Int*. 1982; 22:507–518
11. Biagi BA, Sohtell M. Electrophysiology of bicarbonate transport in the rabbit proximal tubule. *Am J Physiol*. 1986; 250:F267-F272
12. Boron WF. Intracellular pH regulation in epithelial cells. *Ann Rev Physiol*. 1986; 48:377–388
13. Boron WF, Boulpaep EL. Intracellular pH regulation in the renal proximal tubule of the salamander. Basolateral HCO₃ transport. *J Gen Physiol*. 1983; 81:53–94
14. Cemerikic D, Wilcox CS, Giebisch G. Intracellular potential and K⁺ activity in rat kidney proximal tubular cells in acidosis and K⁺ depletion. *J Membr Biol*. 1982; 69:159–165
15. Chan YL, Biagi B, Giebisch G. Control mechanisms of bicarbonate transport across the rat proximal convoluted tubule. *Am J Physiol*. 1982; 242:F532-F543
16. Chan YL, Giebisch G. Relationship between sodium and bicarbonate transport in the rat proximal convoluted tubule. *Am J Physiol*. 1981; 240:F222-F230
17. Chan YL, Malnic G, Giebisch G. Passive driving forces of proximal tubular fluid and bicarbonate transport: Gradient dependence of H⁺ secretion. *Am J Physiol*. 1983; 245:F622-F633
18. Cogan MG, Rector FC Jr. Acid-base disorders. In: Brenner BM, Rector FD (eds) *The Kidney*. 1983; WB Saunders, Philadelphia, pp 457–517
19. Cogan, M. G. and Quan, A. H. Renal Acidification: Integrated Tubular Responses. *Comprehensive Physiology*. 2011. 970–1016.
20. Good DW. Sodium-dependent bicarbonate absorption by cortical thick ascending limb of rat kidney. *Am J Physiol*. 1985; 248:F821
21. Husted RF, Muller AL, Kessel RG, Steinmetz PR. Surface characteristics of carbonic-acid-rich cells in tubule urinary bladder. *Kidney Int*. 1981; 19:491–501
22. Kinsella JL, Cujdik T, Sacktor B. Na⁺/H⁺ exchange in isolated renal brush-border membrane vesicles in response to metabolic acidosis. *J Biol Chem*. 1984; 259:13224–13227
23. Kinsella JL, Cujdik T, Sacktor B. Na⁺-H⁺ exchange activity in renal brush border membrane vesicles in response to metabolic acidosis: The role of glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984; 81:630–634
24. Kinsella JL, Freiberg JM, Sacktor B. Glucocorticoid activation of Na⁺/H⁺ exchange in renal brush border vesicles: kinetic effects. *Am J Physiol*. 1985 248:F233-F239
25. Kinsella JL, Sacktor B. Thyroid hormones increase Na⁺/H⁺ exchange activity in renal brush border membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82:3606–3610
26. Koeppen BM. Conductive properties of the rabbit outer medullary collecting duct. *Am J Physiol*. 1985; 248:F500-F506
27. Koeppen BM. Conductive properties of the rabbit outer medullary collecting duct: outer stripe. *Am J Physiol*. 1986; 250:F70-F76
28. Koeppen BM, Biagi BA, Giebisch GH. Intracellular microelectrode characterization of the rabbit cortical collecting duct. *Am J Physiol*. 1983; 244:F35-F47
29. Koeppen BM, Giebisch G, Malnic G. Mechanism and regulation of renal tubular acidification. In: Seldin DW, Giebisch G (eds) *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Raven Press, New York. 1985; pp 1491–1525
30. Koeppen BM, Helman SI. Acidification of luminal fluid by the rabbit cortical collecting tubule perfused in vitro. *Am J Physiol*. 1982; 242:F521-F531
31. Koeppen BM, Steinmetz PR. Basic mechanisms of urinary acidification. *Med Clin North Am*. 1983;

67:753–770

32. Lang F, Messner G, Wang W, Oberleithner H. Interaction of intracellular electrolytes and tubular transport. *Klin Wochenschr.* 1983 61:1029–1037
33. Madsen K, Tisher CC. Structural-functional relationship along the distal nephron. *Am J Physiol.* 1980; 250:F1–F45
34. Mahnensmith RL, Aronson PS. The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. *Circ Res.* 1985; 56:773–788
35. McKinney TD, Burg MB. Bicarbonate transport by rabbit cortical collecting tubules: effect of acid and alkali loads in vivo on transport in vitro. *J Clin Invest.* 1997; 60:766–768
36. McKinney TD, Burg MB. Bicarbonate secretion by rabbit cortical collecting tubules in vitro. *J Clin Invest.* 1978; 61:1421–1427
37. Murer H, Kinne-Saffran E, Beauwens R, Kinne R. Proton translocation systems in rat renal brush border membranes. *Proc Int Union Physiol Sci.* 1980; 14:200–201
38. Oberleithner H, Lang F, Messner G, Wang W. Mechanism of hydrogen ion transport in the diluting segment of frog kidney. *Pflügers Arch.* 1984; 402:272–280
39. Sasaki S, Berry CA, Rector FC Jr. Effect of luminal and peritubular HCO₃ concentration and pCO₂ on HCO₃ absorption in rabbit proximal convoluted tubules perfused in vitro. *J Clin Invest.* 1982 70:639–649
40. Schwartz GJ, Barasch J, Al-Awqati Q. Plasticity of functional epithelial polarity. *Nature.* 1985; 318:368–371
41. Seifter JL, Harris RC. Chronic K depletion increases Na-H exchange in rat renal brush-border membrane vesicles. *Kidney Int.* 1985; 25:282A
42. Soleimani M, Grassl SM, Aronson PS. Stoichiometry of the Na-HCO₃ cotransport system in renal basolateral membrane vesicles. *Clin Res.* 1986; 34:609A
43. Stetson DL, Steinmetz PR. Alpha and beta types of carbonic-anhydrase-rich cells in turtle bladder. *Am J Physiol.* 1985; 249:F553–F565
44. Stetson DL, Wade JB, Giebisch G. Morphologic alterations in the rat medullary collecting duct following potassium depletion. *Kidney Int.* 1980 17:45–56
45. Stone DK, Seldin DW, Kokko JP, Jacobson HR. Anion dependence of rabbit medullary collecting duct acidification. *J Clin Invest.* 1983; 71:1505–1508
46. Stone DK, Seldin DW, Kokko JP, Jacobson HR. Mineralocorticoid modulation of rabbit medullary collecting duct acidification. A sodium-independent effect. *J Clin Invest.* 1983; 72:77–83
47. Yoshitomi K, Burckhardt B-Ch, Fromter E. Rheogenic sodium-bicarbonate cotransport in the peritubular cell membrane of rat renal proximal tubule. *Pflügers Arch.* 1985; 405:360–366

Regulación respiratoria del estado ácido base

18

Velzi D.

Introducción

La función principal del sistema respiratorio es mantener las presiones parciales de O_2 y CO_2 en la sangre arterial y el control del EAB. También desempeña funciones conductuales como la fonación y la deglución.

El control respiratorio del EAB antecede al sistema renal, pero a su vez tiene una capacidad limitada de respuesta en comparación con este último.

Está basado en el control de la presión parcial de CO_2 arterial ($PaCO_2$) que a su vez se relaciona estrechamente con el control de la ventilación, estableciendo un sistema que es de importancia fundamental para otras variables químicas en íntima relación con procesos metabólicos, entre ellas el ión hidrógeno.

El nexa entre los procesos metabólicos y la ventilación es el CO_2 .

La $PaCO_2$ es controlada estrictamente y permanece constante durante toda la vida, a diferencia de la presión parcial de O_2 (PO_2) que declina progresivamente con el envejecimiento.

Teniendo en cuenta que el CO_2 en el aire inspirado es casi nulo, entonces el CO_2 espirado (VCO_2) es producto de lo que se encuentra en la zona de intercambio alveolar, por lo tanto:

$$VCO_2 = VA \times PACO_2$$

VCO_2 : CO_2 en el aire espirado.

VA: Volumen alveolar

$PACO_2$: Presión parcial de CO_2 en el aire alveolar.

considerando que la $PACO_2$ es prácticamente igual a la $PaCO_2$:

$$VA = VCO_2 / PaCO_2$$

Es decir que *un incremento en la ventilación alveolar disminuye la PaCO₂ y viceversa.*

La ventilación alveolar se obtiene del producto del volumen alveolar y la frecuencia respiratoria, por lo tanto un aumento del volumen o de la frecuencia da como resultado un aumento de la ventilación alveolar.

$$\dot{V}_A = V_A \times f$$

Como veremos más adelante, los cambios en la PaCO₂ son más eficientes si se modifica la ventilación a través de cambios en el volumen.

Modificaciones en la ventilación pulmonar trae aparejado cambios en la PCO₂ arterial. Un incremento en la ventilación (hiperventilación) ocasiona disminución de la PCO₂. En forma contraria, una disminución de la ventilación (hipoventilación) incrementa la PCO₂. El incremento o disminución de la ventilación obedece a múltiples causas. La gran mayoría son entidades nosológicas que estimulan o inhiben el centro respiratorio en forma primaria o secundaria. La intoxicación con ácido acetil salicílico estimula en forma primaria el centro respiratorio, los opioides (por ejemplo, morfina) lo deprime. La presencia de acidosis estimula en forma secundaria la ventilación como mecanismo compensador. El incremento primario de PCO₂ (por ejemplo, asma) estimula en forma secundaria la ventilación. Otro grupo etiológico agrupa las causas psicógenas que ocasionan hiperventilación, independientemente del pH y de la PCO₂ plasmáticos.

Hipercapnia

Se define como aumento de la PaCO₂ por encima de 45 mmHg.

La hipercapnia se presenta cuando la ventilación alveolar resulta insuficiente para eliminar el CO₂.

Puede ser generada por cuatro mecanismos patogénicos:

1. Alteraciones de la relación ventilación-perfusión.
2. Respiración superficial (bajo volumen corriente).
3. Aumento de la producción de CO₂.
4. Hipoventilación.

En las primeras tres variables puede producirse un incremento compensatorio de la ventilación que corrija en parte o totalmente la hipercapnia.

Es decir que *ante la presencia de hipoventilación existe hipercapnia, pero no siempre la hipercapnia se presenta con hipoventilación.*

Hipocapnia

Se define como la disminución de la PaCO₂ por debajo de 35 mmHg.

La hiperventilación implica un aumento de la ventilación alveolar por encima del nivel necesario para disminuir al CO₂ a niveles normales. Esta es causada por un estímulo ventilatorio excesivo que persiste a pesar de la caída de la PCO₂.

El estímulo elevado de la ventilación es causado por trastornos conductuales o metabólicos. Estos últimos se producen por la estimulación de quimiorreceptores centrales o periféricos, de vías parenquimatosas o de vías respiratorias pulmonares.

Concepto de los desequilibrios ácido-básicos pulmonares

Las **ACIDOSIS** y la **ALCALOSIS** respiratorias son estados caracterizados por patrones de anormalidad en la PCO₂ arterial, [HCO₃⁻]_p, exceso de base (EB), y pH. Los dos primeros están siempre alterados, a diferencia de los dos últimos que pueden o no estarlo.

Es por lo tanto importante recordar que **ACIDEMIA** (pH plasmático disminuido) tal como ocurre en hipercapnia (PCO₂ elevada) y **ALCALEMIA** (pH plasmático elevado) tal como ocurre en hipocapnia (PCO₂ disminuida), se refieren solamente a un elemento del disturbio y no son sinónimos de acidosis o alcalosis.

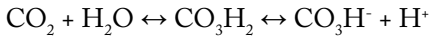
Las alteraciones en el balance ácido-base pueden ser descompensados o compensados a varios grados.

Las alteraciones respiratorias en general tienen compensación renal, pero los desequilibrios metabólicos tienen compensación respiratoria y renal (siempre y cuando en el desequilibrio metabólico no esté implicado el riñón).

Para ello, cada regulador intentará compensar los efectos de las causas iniciales modificando su propio sistema.

Regulación respiratoria del equilibrio ácido-básico

Teniendo en cuenta la reacción de hidratación del CO_2 catalizada por la anhidrasa carbónica



pueden efectuarse las siguientes deducciones:

Un incremento en la ventilación disminuye el CO_2 del organismo lo cual, por acción de masas, favorece la reacción hacia la izquierda, disminuyendo la concentración de H^+ con elevación del pH.

Una disminución de la ventilación aumenta el CO_2 en el organismo, favoreciendo la reacción hacia la derecha, incrementando la concentración de iones hidrógeno ($[\text{H}^+]$) con disminución del pH.

Los procesos metabólicos en las células generan una producción continua de CO_2 que difunde a la sangre para ser llevado a los pulmones y desde allí ser eliminado mediante la ventilación alveolar.

El valor de CO_2 disuelto en el líquido extracelular es aproximadamente 1,2 mol/l, correspondiente a una PaCO_2 de 40 mmHg.

Un aumento de la producción metabólica del CO_2 podría llevar a aumentar la PaCO_2 , así como una disminución de su producción podría disminuir la PaCO_2 .

Es decir que tanto los cambios en la ventilación pulmonar como en la producción metabólica pueden modificar la PaCO_2 .

Normalmente el CO_2 derivado del metabolismo tisular no influye en el equilibrio ácido-básico debido a que su presencia en el organismo es controlada eficazmente por la ventilación pulmonar.

Así como la ventilación alveolar influye en la concentración de protones a través de los cambios en la PCO_2 de la sangre, la concentración de protones influye sobre la ventilación alveolar.

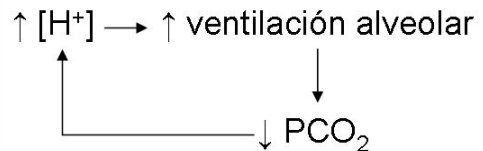
La ventilación alveolar aumenta cuando el pH disminuye, y disminuye cuando el pH plasmático supera el valor de 7,4.

La modificación de la ventilación por uni-

dad de cambio de pH es mayor cuando los valores de pH son bajos que cuando son altos. Eso se debe a que cuando la ventilación alveolar disminuye por el aumento del pH, también disminuye el O_2 en sangre y por lo tanto la presión parcial de oxígeno (PO_2), lo que aumenta la frecuencia respiratoria. Eso lleva a que la compensación respiratoria ante el aumento de pH no sea tan eficaz como la respuesta ante la disminución del mismo.

Resumiendo, un aumento en la concentración de protones por encima de su valor normal estimula al aparato respiratorio incrementando la ventilación alveolar. Eso reduce la PaCO_2 que lleva a la disminución de la concentración de protones, que tenderá a volver a la normalidad. Por el contrario, una disminución de la concentración de protones disminuirá la ventilación alveolar, con la consiguiente elevación de la concentración de protones, buscando alcanzar su valor normal.

Es decir que el aparato respiratorio actúa como un regulador por retroalimentación negativa de la concentración de protones $[\text{H}^+]$:



Este sistema de regulación por retroalimentación estaría constituido por receptores, reguladores, y efectores involucrados no solamente en la regulación de la $[\text{H}^+]$ sino también de la PaO_2 y de la PCO_2 .

Los receptores se encuentran ubicados en vías aéreas superiores e inferiores (receptores alveolares), articulares, musculares, y quimiorreceptores centrales y arteriales periféricos.

Los reguladores pontobulbares se encuentran representados por el centro neumotáxico protuberancial, y centros bulbares que controlan el ritmo respiratorio.

Los efectores son los músculos respiratorios (diafragma, músculos intercostales y abdominales), que brindan la presión, y músculos de vías aéreas superiores e inferiores, que determinan la resistencia.

Control Pontobulbar

A nivel de la protuberancia se encuentra un área llamada **Centro Neumotáxico**, formada por los núcleos parabraquial medial y el de Kölliker-Fuse de la región dorsolateral. La función de estos núcleos es modular la inspiración favoreciendo su inhibición de forma similar a la que realiza la vía aferente vagal proveniente del pulmón (reflejo de Hering-Breuer). Al limitar la inspiración, limita todos los tiempos respiratorios favoreciendo de modo indirecto un aumento en la frecuencia respiratoria. La lesión del centro neumotáxico produce respiración apnéustica.

Algunos autores consideran un **Centro Apnéusico** en la parte inferior de la protuberancia, constituido por un grupo de células difusas en la sustancia reticular, cuya función sería estimular a las células inspiratorias del grupo dorsal y a su vez sería inhibido de forma intermitente por el centro neumotáxico, actuando de interruptor de la inspiración y modulando a la misma.

Los centros bulbares están formados por dos grupos de núcleos, uno dorsal y otro ventral.

El Grupo Respiratorio Dorsal se encuentra en la región dorsomedial del bulbo correspondiente al núcleo ventrolateral del tracto solitario. Recibe aferencias de quimiorreceptores periféricos, barorreceptores y receptores pulmonares a través de nervios glossofaríngeos y de los nervios vagos. Está relacionado con la inspiración y envía prolongaciones axónicas a motoneuronas espinales de los nervios frénicos e intercostales. El ritmo básico respiratorio se genera principalmente en este grupo.

El Grupo Respiratorio Ventral es más difuso y está constituido por el complejo de Bötzing, el complejo pre-Bötzing, el núcleo ambiguo, el núcleo paraambiguo y el núcleo retroambiguo (Figura 18.1).

Más allá de que se considera fundamentalmente al grupo dorsal como responsable del control del ritmo respiratorio, el complejo pre-Bötzing también influye en el control del mismo. En él se encuentra un grupo pequeño de células marcapasos que generan descargas rítmicas en las motoneuronas del nervio frénico. Este grupo participa tanto en la inspiración como en la espiración, pero su función principal es actuar cuando la espira-

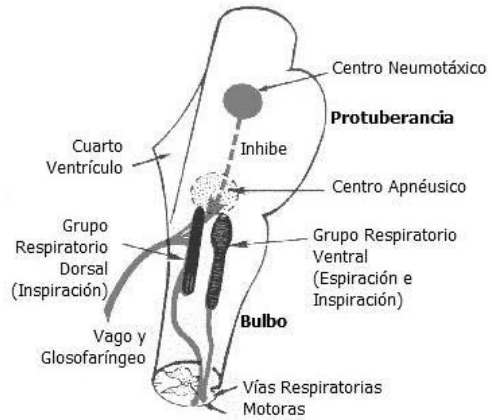


Figura 18.1: Representación esquemática de los centros nerviosos pontobulbares que regulan la ventilación.

ción es activa como por ejemplo durante el ejercicio.

El aumento de la PaCO_2 , de la $[\text{H}^+]$ en sangre arterial y la disminución de la PO_2 , aumenta la actividad de las neuronas respiratorias bulbares y las modificaciones en sentido inverso tienen efecto inhibitor. Estas variaciones son moduladas por quimiorreceptores carotídeos y aórticos y grupos de células del bulbo raquídeo.

Existen otros receptores torácicos (mecanorreceptores pulmonares, a nivel alveolar, barorreceptores, etc.) que también intervienen en la actividad respiratoria bulbar.

Quimiorreceptores arteriales periféricos

Los quimiorreceptores periféricos son los cuerpos (glomus) carotídeos, ubicados en la bifurcación de la arteria carótida común, y los aórticos, ubicados en el cayado de la aorta, que son sensibles a las modificaciones de PO_2 ; PCO_2 y $[\text{H}^+]$ arteriales (Figura 18.2).

No confundir cuerpos carotídeos con senos carotídeos, situados en pared de carótida interna, cerca de la bifurcación carotídea, que son barorreceptores para el control de la presión arterial.

Los cuerpos carotídeos estimulan la ventilación ante la disminución de la PO_2 (hipoxemia). Contienen dos tipos de células: tipo I y tipo II. Las **tipo I**, células glómicas, envían la información al nervio del seno carotídeo, rama

del glossofaríngeo. La información aferente llega hasta el núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo. Las células de los cuerpos aórticos ascienden por los vagos.

Las **tipo II** rodean a las tipo I; son parecidas a las gliales y tendrían función de sostén.

Las vías aferentes de las tipo I aumentan su frecuencia de descarga ante la disminución de la PaO_2 , el aumento de la PaCO_2 , y el aumento de $[\text{H}^+]$ pero la principal respuesta respiratoria es ante la hipoxia. Estas células poseen canales de potasio que disminuyen su conductancia a medida que aumenta la hipoxia, lo que aumenta los iones potasio (K^+) en su interior, despolarizándolas. Dicha despolarización provoca el ingreso de iones calcio (Ca^+) los que producen liberación de un transmisor (posiblemente dopamina) que excita a las terminaciones nerviosas aferentes.

La hipoxemia estimula a los cuerpos carotídeos, y este aumento de la actividad es informado a los centros respiratorios del tallo cerebral, a nivel del núcleo del tracto solitario. La respuesta de dichos centros provocará una disminución de la resistencia de las vías aéreas superiores y un aumento de la actividad de los músculos torácicos que estimularán la capacidad respiratoria aumentando la ventilación alveolar. Como resultado aumenta la PO_2 , suprimiendo la hipoxemia, y a su vez desciende la PaCO_2 (Figura 18.3).

Los cuerpos carotídeos son estimulados levemente en cualquier rango de disminución de la PaO_2 desde 100 a 60 mmHg. La PO_2 debe caer por debajo de 60 mmHg para que los cuerpos carotídeos sean estimulados de forma marcada y exista un aumento importante de la ventilación. Es decir que la hiperventilación puede atribuirse a la hipoxemia sólo con disminuya por debajo de ese valor.

Una disminución pequeña de la PO_2 tiende a aumentar la ventilación. Esto conduce a disminuir la PCO_2 que a su vez disminuye la ventilación. A su vez la oxihemoglobina (HbO_2) se transforma en desoxihemoglobina (que es un ácido más débil que la HbO_2) favoreciendo una disminución de la $[\text{H}^+]$ que también tiende a disminuir la ventilación. Para que la hipoxia estimule la ventilación tiene que ser suficientemente marcada (por debajo de 60 mmHg) para así superar el efecto contrario de las otras dos variables.

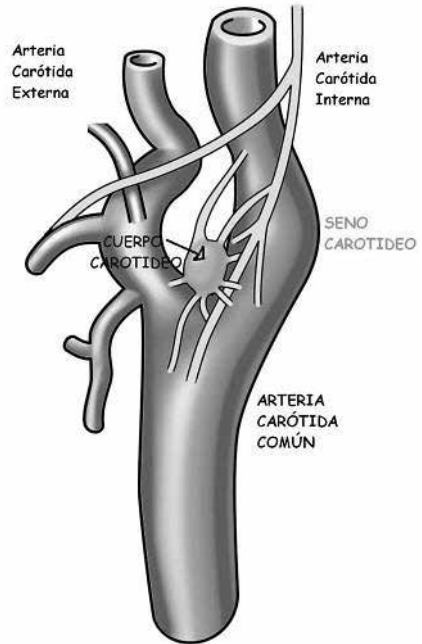


Figura 18.2: Localización de los quimiorreceptores periféricos.

El flujo sanguíneo por unidad de tejido es muy alto a nivel de los cuerpos carotídeos por lo tanto es suficiente el oxígeno disuelto en sangre, que ejerce presión parcial, para cubrir sus necesidades. A su vez la hemoglobina puede manejar relativamente bien la PaO_2 hasta valores de 60 mmHg. Por debajo de ese valor la saturación de la hemoglobina con O_2 disminuye rápidamente y la PaO_2 se modifica de forma brusca.

Los cuerpos carotídeos son sensibles a la PaO_2 pero no a la saturación de la hemoglobina ni al contenido de O_2 de la sangre, es decir que no se estimulan ante la anemia o la inhalación de monóxido de carbono, donde la cantidad de O_2 disuelto es normal, y debido a ello esas situaciones no se asocian con hiperventilación compensatoria.

A pesar de que presentan sensibilidad a las variaciones de la PaCO_2 y de la $[\text{H}^+]$ y pequeños cambios en las mismas los estimulan, no sería de importancia comparado con el efecto sobre la respiración que producen las modificaciones de estas dos variables a nivel de los quimiorreceptores centrales.

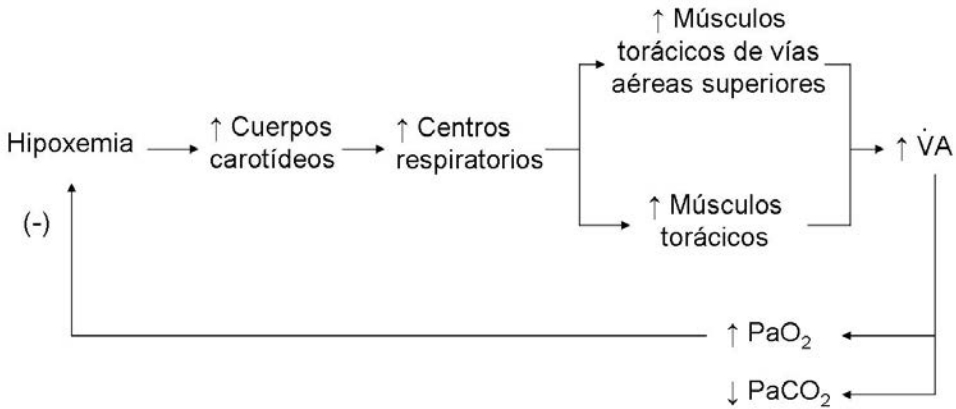


Figura 18.3: Mecanismo de control de la hipoxemia mediante modificación de la ventilación alveolar.

A nivel periférico son de interés para la respuesta rápida e inicial en situaciones específicas ante cambios en la PaCO_2 .

La respuesta ventilatoria más importante se presenta cuando la PaO_2 disminuye por debajo de 60 mmHg. Incluso algunas alteraciones cardiopulmonares pueden cursar con PaCO_2 baja con hipoxemia insuficiente para estimular a los cuerpos carotídeos. Este es debido a estimulación de receptores parenquimatosos y de vías respiratorias bajas generada por procesos patológicos del pulmón. El estímulo se transmite desde los receptores intrapulmonares por vía vagal hasta el núcleo del tracto solitario provocando un aumento de la frecuencia respiratoria y de la ventilación.

Los cuerpos aórticos tienen respuestas similares a las de los cuerpos carotídeos, pero de menor magnitud.

En resumen, los quimiorreceptores periféricos son sensibles a modificaciones de PaCO_2 , $[\text{H}^+]$ y PaO_2 . La estimulación ante las primeras dos variables es más rápida que la de los quimiorreceptores centrales, pero la respuesta ventilatoria es despreciable comparada con la de estos últimos.

La estimulación ante disminución de la PaO_2 también genera cambios en la ventilación, pero estos son mucho más marcados cuando la PaO_2 disminuye por debajo de 60 mmHg.

Quimiorreceptores centrales

Los quimiorreceptores centrales bulbares están separados de los grupos neuronales respira-

rios dorsales y ventrales. Se localizan principalmente en áreas superficiales de la cara ventrolateral del bulbo raquídeo. Son muy sensibles a las variaciones de la $[\text{H}^+]$ del líquido cefalorraquídeo (LCR) y del líquido intersticial cerebral, como así también a las PCO_2 del lugar, pero de forma indirecta. Pequeños aumentos, tanto de la $[\text{H}^+]$ como de la PCO_2 , generan aumento de su actividad y es rápidamente informado a los centros respiratorios provocando aumento de la ventilación alveolar y disminución de la PCO_2 que lleva a descender la $[\text{H}^+]$.

Los quimiorreceptores centrales se encuentran separados de la sangre por la barrera hematoencefálica (uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares cerebrales), la cual es resistente a la difusión de iones. Eso lleva a que las variaciones de la $[\text{H}^+]$ plasmática demoren varios minutos en mostrarse a nivel de los líquidos cerebrales. Es decir que el aumento de la ventilación como respuesta inicial ante una acidosis metabólica es monitoreada por los cuerpos carotídeos.

A diferencia del H^+ que presenta dificultades para difundir, el CO_2 difunde rápidamente a través de la barrera hematoencefálica. Ante un aumento de la PCO_2 periférica, el CO_2 difunde rápidamente a los líquidos encefálicos y allí se hidrata formando ácido carbónico, que se disocia en H^+ y HCO_3^- . La elevación del H^+ estimula a los quimiorreceptores centrales.

La $[\text{H}^+]$ en el líquido intersticial cerebral es paralela a la PaCO_2 .

Podemos concluir que la variación de la $[H^+]$ en el líquido encefálico es lenta ante alteraciones de la misma en la sangre periférica, pero se modifica rápidamente ante variaciones de la PCO_2 periférica debido a la rápida difusión del CO_2 a través de la barrera hematoencefálica y su consiguiente hidratación que eleva la $[H^+]$ a nivel encefálico.

La sensibilidad de los quimiorreceptores centrales ante las variaciones de la PCO_2 es mucho mayor que la de los quimiorreceptores periféricos y, si bien estos receptores responden inicialmente ante una acidosis metabólica, la mayor parte de las respuestas ventilatorias ante las alteraciones de la $[H^+]$, tanto metabólicas como respiratorias, es mediada por los quimiorreceptores centrales.

Del mismo modo, los efectos del CO_2 sobre la respiración se deben principalmente a su desplazamiento hacia el LCR y líquido intersticial cerebral, donde aumenta la $[H^+]$ y estimula a los quimiorreceptores centrales.

Respuesta ventilatoria ante cambios metabólicos del pH

La eficacia del control respiratorio ante cambios metabólicos del pH es de un 50-75% que corresponde a una ganancia por retroalimentación de 1 a 3. Es decir que si el pH sanguíneo disminuye de 7,4 a 7; el aparato respiratorio podría elevarlo a 7,2-7,3 en 3 a 12 minutos.

La regulación respiratoria del pH es un sistema fisiológico de amortiguación rápida que intenta evitar grandes modificaciones de la $[H^+]$ hasta que la regulación renal, de respuesta mucho más lenta, lleve la $[H^+]$ a valores normales. Su capacidad de amortiguación es limitada respecto a la renal, pero es hasta dos veces mayor a la capacidad de todos los sistemas buffers químicos actuando en conjunto.

Alcalosis metabólica

La alcalosis metabólica disminuye la $[H^+]$ en la sangre y el cerebro. Dicha disminución genera una caída de la actividad de los quimiorreceptores periféricos y principalmente los centrales, disminuyendo las señales enviadas a los centros respiratorios con disminución en la ventilación alveolar, lo que incrementa la PCO_2 alveolar y

arterial. Este aumento desvía la reacción de hidratación hacia la derecha para elevar la $[H^+]$ intentando corregir la caída inicial (Figura 18.4).

La disminución de la ventilación alveolar se realiza predominantemente a expensas de una disminución del volumen corriente. Suponiendo que el espacio muerto es constante, una disminución del volumen corriente afecta directamente al volumen alveolar. Por ejemplo un valor de volumen corriente de 450 ml, distribuidos en 150 ml para el espacio muerto y 300 ml para el volumen alveolar, con una frecuencia respiratoria de 15 por minuto, resulta en una ventilación alveolar de 4.500 ml/m. Si disminuye el volumen corriente en una tercera parte (150 ml) el volumen corriente desciende a 300 ml y el volumen alveolar se reduce a la mitad, 150 ml, debido a que los 150 ml del espacio muerto permanecen sin modificaciones. Consecuentemente la ventilación alveolar de 2.250 ml/m, que implica aumentar el CO_2 arterial al doble.

El incremento del CO_2 arterial mediante la frecuencia respiratoria es un mecanismo de baja eficiencia ya que se debería disminuir la frecuencia respiratoria a la mitad.

Acidosis metabólica

La acidosis metabólica eleva la $[H^+]$ en la sangre y cerebro incrementando la actividad aferente de los quimiorreceptores periféricos y centrales hacia los centros respiratorios. Esto genera como respuesta un aumento de la ventilación alveolar, con la consiguiente caída de la PCO_2 . La reacción de hidratación se desvía hacia la izquierda reduciendo la $[H^+]$ para corregir el aumento inicial producto de la acidosis metabólica (Figura 18.5).

El aumento de la ventilación alveolar se realiza a expensas principalmente de un aumento del volumen corriente debido a su mayor eficiencia para modificar el CO_2 arterial respecto a los cambios en la frecuencia respiratoria.

Debido a que pequeños aumentos en el volumen corriente reducen mucho la PCO_2 , no es fácil detectar en principio la hiperventilación compensatoria mediante la observación clínica. Una situación particular es la presencia de acidosis metabólica marcada en donde se

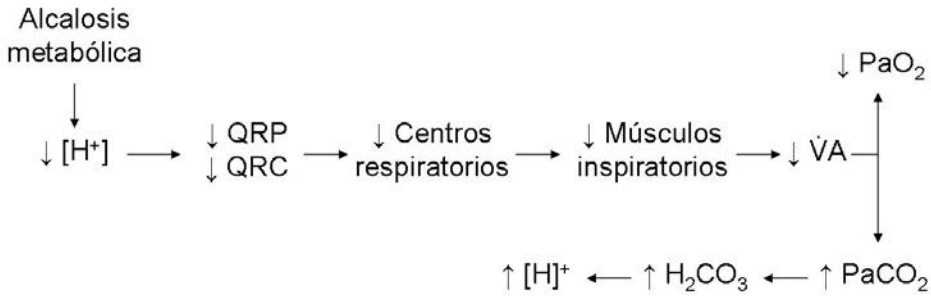


Figura 18.4: Mecanismo compensatorio respiratorio de la alcalosis metabólica. QRP: quimiorreceptores periféricos. QRC: quimiorreceptores centrales.

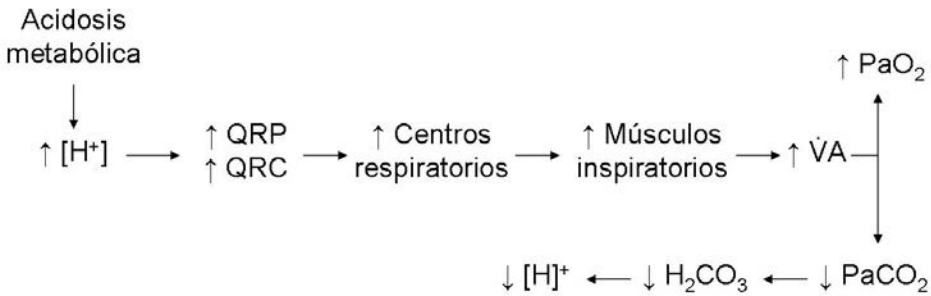


Figura 18.5: Mecanismo compensatorio respiratorio de la acidosis metabólica. QRP: quimiorreceptores periféricos. QRC: quimiorreceptores centrales.

torna visible el cambio en la profundidad respiratoria, como la respiración de Kussmaul en la cetoacidosis diabética.

En este punto es necesario volver a remarcar la importancia de ubicar la variable en estudio, el sistema en el cual se la estudia, y el nivel desde el cual se analiza el proceso y se lo interpreta. Desde un punto de vista fisiológico la respuesta ante la acidosis metabólica es una hiperventilación pulmonar a expensas principalmente del volumen corriente, sin grandes cambios en la frecuencia respiratoria, pero desde un punto de vista clínico y fisiopatológico, la acidosis metabólica se puede presentar como una expresión de una patología de base cuyas consecuencias multifactoriales pueden modificar la resultante final de los síntomas presentados. Por ejemplo en la cetoacidosis diabética según el grado, evolución y complicaciones de la misma, puede presentar tanto hiperventilación con respiración de Kussmaul, como también taquipnea e incluso depresión respiratoria según la intensidad de la hipercapnia.

Alteración del estado ácido-base en los trastornos pulmonares

El sistema respiratorio normal puede amortiguar los cambios en la [H⁺] como ya hemos visto. Sin embargo las alteraciones de la respiración también pueden provocar cambios en la [H⁺].

Por ejemplo, un enfisema grave disminuye la capacidad pulmonar para eliminar CO₂ llevando a la acidosis respiratoria. También disminuye la capacidad de respuesta ante una acidosis metabólica debido a la imposibilidad de disminuir la PCO₂ aumentando la ventilación. Ante una situación así, y luego de la reacción de los distintos amortiguadores químicos, sólo los riñones actúan como mecanismo fisiológico para normalizar el pH.

Acidosis respiratoria

Factores que generan hipoventilación producen incremento de la PaCO_2 lo que desvía la reacción de hidratación hacia la derecha aumentando la concentración de H_2CO_3 y la $[\text{H}^+]$.

La acidosis respiratoria puede deberse a trastornos neuromusculares, obstrucción respiratoria, neumonía, enfisema y factores que alteren la relación ventilación/perfusión.

Alcalosis respiratoria

Producto de una hiperventilación que reduce la PaCO_2 desviando la reacción a la izquierda y disminuyendo la $[\text{H}^+]$.

Las causas más comunes suelen ser trastornos psicológicos que incrementan la respiración. También podemos encontrar causas orgánicas como el asma.

Por último es importante remarcar el no extrapolar la respuesta ante un estímulo de un sis-

tema fisiológico en estudio a un signo o síntoma de una enfermedad porque los procesos multifactoriales en la misma, tanto desde un punto de vista fisiopatológico como clínico, requiere de un análisis más complejo que un sistema de retroalimentación.

Por ejemplo el asma se presenta con hipoxemia e hipercapnia. Sin embargo, el grado de hipoxemia puede no ser suficiente para provocar hiperventilación. La taquipnea es consecuencia del estímulo de receptores parenquimatosos pulmonares que llevan a hiperventilación con hipocapnia.

La presencia de hipercapnia en el asma implica una obstrucción severa que no se compensa con ventilación elevada.

Bibliografía

1. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. (First of two parts). *N Engl J Med* 1998; 338: 26–34.
2. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. (Second of two parts). *N Engl J Med* 1998; 338:107–111.
3. Astrup P. A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in 'separated' plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mmHg). *Scand J Clin Lab Invest* 1956;8: 33–43.
4. Brackett Jr NC, Wingo CF, Muren O et al. Acid-base response to chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 1969; 280: 124–130.
5. Burton Rose y Theodore Post. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5ta Ed. New York: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
6. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777–787
7. Harrington JT, Cohen JJ, Kassirer JP; *Mixed acid-base disturbances en Cohen – Kassirer Acid/Base* Ed. Little Brown, Boston 1982.
8. Hutchinson AD, Ralston SH, Dryburgh FJ, et al; Too much Heparin: Possible source of error on blood gas analysis. *Br Med. J.* 287: 1131, 1983
9. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 2005; 9: 500–507.
10. Krapf R, Beeler I, Hertner D et al. Chronic respiratory alkalosis. The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1991; 324: 1394–1401.
11. Lloyd P. Strong ion calculator – a practical bedside application of modern quantitative acid-base physiology. *Crit Care Resuscit* 2004; 6:285–294.
12. Madias NE, Adrogué HJ, Horowitz GL et al. A redefinition of normal acid-base equilibrium in man: Carbon dioxide tension as a key determinant of plasma bicarbonate concentration. *Kidney Int* 1979; 16: 612–618.
13. Madias NE, Bossert WH, Adrogué HJ. Ventilatory response to chronic metabolic acidosis and alkalosis in the dog. *J Appl Physiol* 1984;56: 1640–1646.
14. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Turndorf H. More on acid-base disorders. *N Engl J Med.* 1998 Oct 1;339:1005-6.
15. Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW: Human PaCO₂ and Standard Base Excess Compensation for Acid-Base Imbalance. *Critical Care Medicine.* 26:1173-1179. 1998.
16. Schwartz WB, Brackett Jr NC, Cohen JJ. The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia: the physiologic limits of the defense of pH. *J Clin Invest* 1965;44: 291–301.
17. Siggaard-Andersen O, Engel K, Jorgensen K et al. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Invest* 1960; 12: 172–176.
18. Siggaard-Andersen O. Terminology. In: *The Acid-Base Status of the Blood*, 2nd edn. William and Wilkins: Baltimore, 1964, pp 16–25.
19. Winters RW. Terminology of acid-base disorders. *Ann Intern Med* 1965; 63: 873–884.

Bases fisiológicas del estado ácido-base

19

Aranalde G., García F., Figueroa N.

Introducción

El manejo correcto de los desequilibrios del estado ácido-base requiere una segura y sólida interpretación. Para su análisis es indispensable la medición simultánea de los electrolitos plasmáticos y gases arteriales. Así como también de la certera apreciación clínica de las respuestas secundarias ó compensatorias y las adaptaciones fisiológicas que suceden con estos disturbios. Por lo tanto, el criterio del observador es la columna vertebral de un diagnóstico adecuado necesario para el tratamiento oportuno y específico de la causa desencadenante, del cual depende el pronóstico del paciente.

Si bien existen un gran número de profesionales que aseveran poder interpretar y manejar correctamente los desequilibrios del estado ácido-base (EAB), existen estudios significativos en los cuales los profesionales médicos han presentado errores de interpretación

y manejo en más de un tercio de las muestras analizadas. Esto puede ocasionar un sinnúmero de problemas si consideramos que 9 de cada 10 pacientes con criterios de internación en unidades críticas pueden presentar un trastorno de este tipo.

Este capítulo apunta estrictamente a la interpretación en detalle de los desequilibrios del EAB “en la cabecera de la cama” y tiene como objetivo lograr un manejo básico que minimice los errores citados.

Reseña histórica

La era moderna del ácido-base se inició en 1910 con la sugerencia de Lapworth que el hidrógeno era el “ácido universal”. Este concepto ha sido extendido por la obra de Lowry en Cambridge y de Brønsted en Copenhague, quienes definieron un ácido como una sustancia que es capaz de donar hidrógeno y una base como una sustancia capaz de aceptar hidró-

geno a partir de una solución. Esta definición ayudó a explicar la avidez natural del ácido y la base y ratificó el papel de los ácidos débiles y su sal en la creación de sistemas buffer. Henderson fue el primero en reconocer el papel del sistema buffer constituido por ácido carbónico y bicarbonato en la estabilización del equilibrio ácido-base. Esto condujo al desarrollo de la fórmula de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \left[\frac{[\text{CO}_3\text{H}^-]}{(\text{pCO}_2 \times \text{SCO}_2)} \right]$$

donde el pK de dicha mezcla es 6.9 y SCO_2 es el coeficiente de solubilidad del CO_2 en plasma con un valor de 0.033 litros de CO_2 por cada litro de plasma.

La aplicación clínica de esta fórmula fue ampliamente impulsada por la invención de un electrodo capaz de medir la concentración de iones H^+ en los fluidos corporales creado por Hasselbach. A partir de la segunda década del siglo XX, Van Slyke y Peters, así como otros investigadores, ayudaron a desarrollar un enfoque de los trastornos ácido-base basado en el bicarbonato. Este enfoque fue ligeramente modificado por otros investigadores mediante la introducción del concepto de exceso de base (EB) y el de déficit de bases (DB) con el objetivo de cuantificar los cambios en la concentración de bicarbonato secundariamente a trastornos metabólicos. Así, podría conducir a un diagnóstico erróneo, especialmente en pacientes con acidosis respiratoria crónica, en quienes la elevación compensatoria del bicarbonato podría ser incorrectamente interpretada como alcalosis metabólica primaria. Estas críticas han dado lugar a lo que se llamó el “gran debate transatlántico” entre las escuelas de Copenhague y Boston con la introducción del exceso de base estándar (EBE) y el déficit de bases estándar (DBE) a fin de considerar la respuesta del sistema buffer acorde a alteraciones en la presión de dióxido de carbono (pCO_2) a nivel del organismo entero (y no solamente en sangre entera).

El enfoque tradicional se basa en la centralidad de la concentración de iones H^+ y su dependencia de la concentración de buffers corporales totales, representados por bicarbonato y ácido carbónico. Varios investigadores

como Peters y Van Slyke, a pesar de aceptar la fórmula de Henderson-Hasselbalch, consideran que una descripción más completa del equilibrio ácido-base debe incluir la concentración de todos los aniones y cationes.

A fines de 1940, Singer y Hasting presentaron su nomograma ácido-base e introdujeron el concepto de base de buffer (BB), definido como la diferencia entre todos los cationes (denominado base total) y aniones (denominado ácido fijo total). De acuerdo a esta terminología, se consideran como bases a los cationes tales como sodio, potasio y calcio, y como ácidos a los aniones tales como el cloruro y el fosfato. Este concepto, desechado por los químicos básicos décadas antes, fue cuestionado por varios investigadores y finalmente abandonado por los químicos clínicos. Durante las siguientes dos décadas, el enfoque tradicional ganó mayor fuerza mediante la publicación de varios estudios bien diseñados que definieron los parámetros clínicos y bioquímicos fundamentales para el diagnóstico y tratamiento de trastornos del EAB. Estos parámetros se convirtieron en los cimientos de nuestro enfoque de los trastornos ácido-base clínicos durante las últimas cuatro décadas.

Este enfoque tradicionalista fue criticado por su naturaleza descriptiva más que mecanicista y por su alcance limitado y, consecuentemente, incapaz de establecer diagnóstico en desórdenes complejos. En 1981, Peter Stewart propone un modelo para interpretar los desórdenes del EAB basado en el principio de conservación de masas, la ley de electroneutralidad y la constante de disociación de electrolitos débiles, si bien no demostró ser superior a los enfoques disponibles hasta ese momento.

Bases fisiológicas

El mantenimiento del pH plasmático requiere la integración de un número de mecanismos fisiológicos incluyendo los sistemas de amortiguación (sistemas buffers) y las acciones compensatorias del riñón y pulmón.

El metabolismo celular constituye el punto clave del mantenimiento de las funciones orgánicas que posibilita la vida. Consta de innumerables procesos, los cuales originan entre otros

compuestos una cantidad diaria de hidrogeniones (H^+) que sumados a los provenientes de la dieta constituyen una carga que oscila entre 50 a 100 milimoles (mmol) diarios. A esta carga se agrega una cantidad considerable de H^+ en forma de ácido carbónico, principal producto ácido del metabolismo; el adulto produce 288 litros o 26.000 mmol diarios, cantidad que equivale a 2.6 litros de ácido clorhídrico concentrado. A pesar de tan importante monto de H^+ la concentración tanto en sangre como en el líquido intersticial se mantiene constantemente baja en comparación con otros iones (sodio, potasio) y dentro de rangos fisiológicos muy estrechos: 45 a 35 nanomoles (nmol)/litro (pH 7.35 – 7.45). Este hecho es de suma importancia fisiológica si se considera que variaciones tan pequeñas en el pH plasmático de (0.1-0.2) unidades pueden inhibir o alterar reacciones enzimáticas claves para el funcionamiento celular. La constancia de la concentración plasmática de H^+ (y consecuentemente el mantenimiento del pH) es llevada a cabo a través de eficaces sistemas denominados sistemas buffers o mezclas reguladoras extracelulares e intracelulares. Estos sistemas por lo general están conformados por ácidos débiles capaces de ceder H^+ y sus sales ionizadas que son capaces de captarlos y tienen la capacidad de captar o liberar rápidamente H^+ en respuesta a los cambios iniciales de pH. La regulación final está a cargo de los sistemas renal y respiratorio. Aunque hay discrepancias referente a determinadas variables del equilibrio ácido-base, se acepta que el pH compatible con la vida oscila entre 6.8 a 7.8 si bien se han observado casos en los cuales se han detectado cifras fuera del rango mencionado.

Usando las definiciones propuestas en 1923 por Johannes Brønsted y Thomas Lowry, una sustancia ácida es definida como aquella que posee la capacidad de ceder o donar H^+ en tanto que una sustancia básica posee la capacidad de captar H^+ . Así el ácido carbónico (H_2CO_3), el ácido clorhídrico (HCl), el amonio (NH_4^+) y el fosfato diácido de sodio ($H_2PO_4^-$) pueden actuar como ácidos. Existen dos clases de ácidos fisiológicamente relevantes que pueden ser clasificados en dos grandes grupos: el ácido carbónico y los ácidos no car-

bónicos. Esta diferenciación es importante debido a las diferentes tasas de producción y vías de eliminación. Cada día el metabolismo de carbohidratos y ácidos grasos generan 26.000 mmol de CO_2 , aunque el CO_2 no es un ácido, al combinarse con agua (hidratación del CO_2) actúa como tal al generar ácido carbónico. La acumulación del ácido producido es prevenida por la eliminación del CO_2 a través de la ventilación. Los ácidos no carbónicos son primariamente producidos por el metabolismo de las proteínas; sólo entre 50 a 100 mmol de H^+ provienen de esta fuente, los que son excretados por el riñón.

Las mezclas reguladoras o sistemas buffers se distribuyen asimétricamente entre los compartimentos líquidos. Así, en el líquido extracelular (LEC), en orden decreciente de poder amortiguador, los principales son: el bicarbonato, la hemoglobina, las proteínas séricas, el carbonato óseo y los fosfatos inorgánicos.

En el compartimiento intracelular (en orden decreciente de poder amortiguador) los principales son las proteínas y los fosfatos inorgánicos, seguidos de los ácidos orgánicos y el bicarbonato.

La capacidad de amortiguación de los sistemas descritos exhibe una disparidad temporal respecto de su acción:

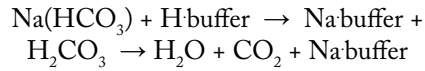
- Una carga ácida es distribuida rápidamente en el LEC. La distribución de los H^+ es virtualmente completa dentro de los 20 a 30 minutos.
- Una segunda fase de amortiguación se torna pronto evidente y no puede ser afrontada por los buffers extracelulares. Esta segunda acción es mediada por procesos celulares, sin la cual, una acidemia fatal podría ser vista aún con cargas pequeñas de ácido. Esta acción amortiguadora es algo más lenta de la que ocurre en el LEC y se completa en el término de pocas horas. Ha sido demostrado que el 47% de una carga ácida es tamponada en el compartimiento intracelular (LIC). Cerca de las dos terceras partes de esta amortiguación es llevada a cabo a través del intercambio Na^+/H^+ y un tercio a través del intercambio K^+/H^+ o Cl^-/HCO_3^- . Los sitios celulares no solo juegan un rol

importante en la amortiguación inicial sino que actúan como reservorios claves de H⁺ hasta que los mecanismos de compensación renales sean puestos en juego.

- La tercera fase de compensación es lograda por el aparato respiratorio a través de la excreción del CO₂ a través de la hiperventilación (por estimulación ácida de los centros respiratorios) evitando la combinación del mismo con agua así como la generación y potencial acumulación de ácido. Aproximadamente 12 a 24 horas son necesarias para llevar a cabo una compensación respiratoria total de una acidosis metabólica.
- El riñón es el responsable de la cuarta y última fase de amortiguación. La compensación renal a una carga de ácido se alcanza mediante un incremento de la acidez titulable (excreción de fosfatos) y no titulable (excreción de NH₄⁺), propiedad que llega a su máxima expresión a los 3 a 5 días.

Una carga alcalina de HCO₃⁻ comparte las primeras dos fases de amortiguación casi en forma idéntica a una carga ácida. La tercera fase de compensación, a diferencia de la anterior,

muestra una respuesta bifásica: hiperventilación – hipoventilación. La amortiguación inicial del bicarbonato de sodio conduce a un incremento de CO₂ que estimula la ventilación:



El incremento de la pCO₂ estimula la ventilación para retornar la pCO₂ a sus valores basales. Sin embargo, si el sistema pulmonar está comprometido, el incremento de la producción de CO₂ por infusión de bicarbonato puede conducir a una hipercapnia a veces intensa. Luego de 1 hora del incremento en la concentración de bicarbonato (cuando la pCO₂ ha disminuido por la hiperventilación inicial) comienza la segunda fase de la respuesta respiratoria que se hace evidente a través de la hipoventilación. Como consecuencia la pCO₂ se incrementa. Esta respuesta hipercápnica secundaria toma varias horas y compensa parcialmente (no en forma total) la alcalosis existente.

La respuesta renal es más rápida frente a una carga de bases que frente a una carga de ácidos. Un pulso de bases es eliminado íntegramente por el riñón dentro de las primeras 24 horas.

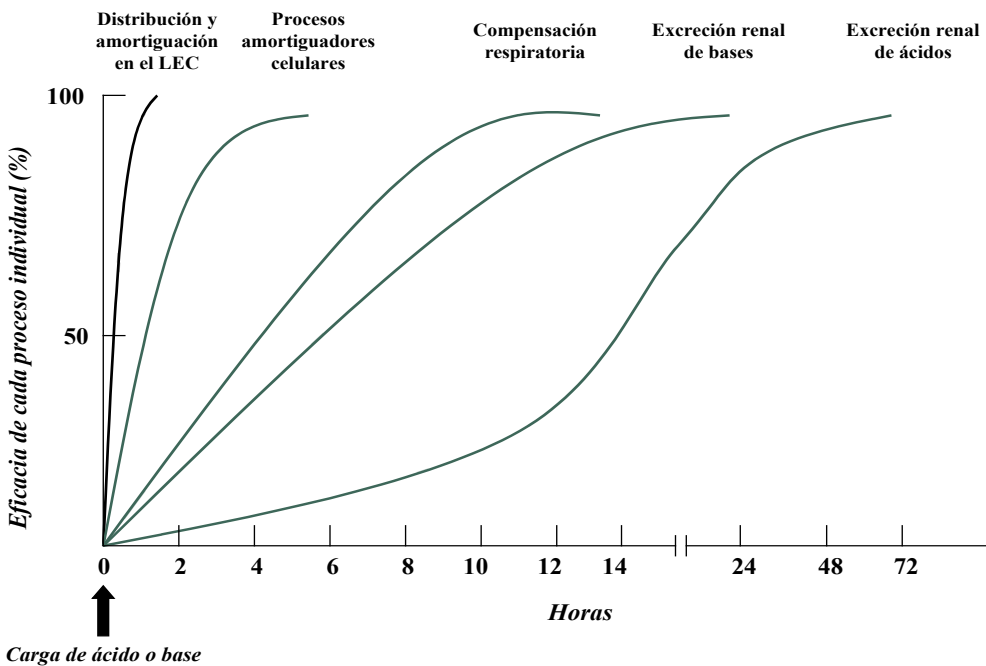


Figura 19.1: Secuencia temporal de amortiguación corporal frente al agredado de ácidos y bases

La secuencia temporal de amortiguación corporal frente al agregado de ácidos y bases se esquematiza en la Figura 19.1.

Habiendo introducido el concepto del EAB deben ser definidos los tipos de alteraciones encontrados habitualmente en la práctica clínica.

Se puede observar un cambio en el pH extracelular cuando las funciones renal y/o respiratoria se encuentran alteradas o cuando la carga de ácidos o bases sobrepasa la capacidad de excreción. Se denomina **acidemia** al descenso del pH sanguíneo (o un incremento de la concentración de H⁺) y **alcalemia** a una elevación del pH sanguíneo (o reducción de la concentración de H⁺)

La **acidosis** y la **alcalosis** se refieren a procesos que tienden a bajar o a elevar el pH. En la mayoría de los casos, un proceso acidótico conduce a acidemia y uno alcalótico conduce a alcalemia. Esto puede no respetarse en pacientes que presenten alteraciones mixtas del EAB, en los cuales el pH final depende del equilibrio entre los trastornos presentes.

Interpretación de las alteraciones del EAB

En base a lo descrito anteriormente se pueden establecer tres métodos ampliamente utilizados para la interpretación de los trastornos del EAB, denominados método descriptivo, semicuantitativo y fisicoquímico, que utilizan diferentes variables. De hecho, cada variable

puede ser derivada de un set de ecuaciones maestras y la aproximación diagnóstica puede ser llevada a cabo con cualquiera de los tres métodos (Figura 19.2)

Cada uno de los métodos disponibles poseen variables que se modifican inicialmente y una serie de variables derivadas que complementan la interpretación global de las alteraciones del EAB. Esto es debido a que el balance acidobásico en plasma se encuentra basado en ecuaciones de equilibrio termodinámico. La concentración total de sitios aceptores de protones de una solución determinada (C_B) está dada por la siguiente ecuación:

$$C_B = C + \sum_i C_i \bar{e}_i - D$$

donde C_i es la concentración total de sitios aceptores de protones de especies carbonato i (mmol/l), \bar{e}_i es el promedio del número de sitios aceptores de protones por moléculas de especies i y D es la diferencia funcional de Ricci (D= [H⁺] - [OH⁻]). Así, esta ecuación puede ser referida como ecuación maestra a partir de la cual, todas las fórmulas del EAB pueden ser derivadas.

Cada abordaje sólo difiere en la evaluación del componente metabólico, ya que los tres analizan la pCO₂ de igual manera. El método descriptivo, cuantifica el componente metabólico utilizando la relación entre el HCO₃⁻ y la pCO₂, el método semicuantitativo utiliza el exceso de base estándar (SBE) en tanto que el tercer método se basa en el análisis de la dife-

Descriptivo	Semi-cuantitativo	Cuantitativo	
Henderson-Hasselbach	Exceso de bases	Físico-químico	
pCO ₂ "ácidos fijos" H ⁺	pCO ₂ Bases buffer	pCO ₂ SID A _{TOT}	Modificadores
CO ₃ H ⁻ Anión GAP	EBE	SIG	Marcadores y variables derivadas

Figura 19.2: Formas de abordar de la interpretación de la fisiología de las alteraciones del EAB. Los tres métodos comparten ciertos elementos modificadores y todos utilizan marcadores y variables derivadas para describir las alteraciones del EAB. A_{TOT}: ácidos débiles totales; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; EBE: exceso de base estándar; SID: diferencia de iones fuertes; SIG gap de iones fuertes.

rencia de iones fuertes (SID) y de los ácidos débiles totales (A_{TOT}).

Los tres métodos arrojan virtualmente idénticos resultados cuando son utilizados para cuantificar el EAB de una muestra de sangre, con un sistema de análisis progresivamente complejo desde el método descriptivo al cuantitativo. La dificultad del método cuantitativo reside en el hecho que son necesarias muchas variables y, si alguna de ellas no puede obtenerse y se asume como normal, la evaluación del EAB se torna esencialmente indistinguible de los métodos descriptivos tradicionales.

Así, existen tres tipos de abordajes para la interpretación de los trastornos del EAB:

- 1- El método descriptivo, tradicional ó fisiológico desarrollado por Van Slyke y colaboradores
- 2- El método semicuantitativo ó por exceso de bases desarrollado por Astrup y colaboradores
- 3- El método cuantitativo ó físico-químico desarrollado por Stewart y colaboradores

Interpretación fisiológica, tradicional ó descriptiva

La interpretación fisiológica considera a los ácidos como donantes de ión H^+ y bases como aceptores de los mismos. Utiliza solamente el sistema buffer ácido carbónico/bicarbonato para evaluar el EAB, situación fundamentada en el principio isohídrico.

La elección de este sistema para la interpretación de las alteraciones del EAB se basa en su abundancia, su relevancia fisiológica y el hecho que sus dos componentes se encuentran bajo regulación homeostática (denominándose sistema abierto). Así el pH sanguíneo se encuentra determinado por los niveles de ácido carbónico (ó su equivalente pCO_2) considerado como el componente respiratorio y la concentración de bicarbonato plasmático considerada como el componente metabólico, tal como son incluidos en la ecuación de Henderson-Hasselbach.

Ecuación de Henderson-Hasselbach

La ecuación de Henderson fue publicada en 1909 quien, enfatizando el valor del bicarbonato como buffer en combinación con el ácido

carbónico y utilizando la ley de acción de masas, postuló que:

$$[H^+] = K_a \times ([CO_2] / [HCO_3^-])$$

donde K_a es la constante de disociación del ácido carbónico.

Debido a que el ácido carbónico es un ácido muy débil (motivo por el cual su concentración plasmática es muy baja) y deriva de la hidratación del CO_2 , es reemplazado por éste último.

Subsecuentemente Hasselbach y Gammeltoft reescriben la ecuación utilizando la pCO_2 y su coeficiente de solubilidad en plasma, siendo luego modificada por Sörensen en forma logarítmica de la siguiente manera:

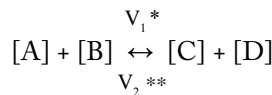
$$pH = pK_a + \log [HCO_3^-] / (S_{CO_2} \times pCO_2)$$

donde el pH equivale al $-\log [H^+]$ (en equivalentes por litro), pK_a equivale al log negativo de la constante de disociación del ácido y S_{CO_2} es el coeficiente de solubilidad del CO_2 .

Conociendo que el pK_a de la solución es de 6,1 ($-\log$ de 800×10^9), el coeficiente de solubilidad del CO_2 es de 0,03 litros de CO_2 por cada litro de plasma, la pCO_2 normal es de 40 mmHg y la $[HCO_3^-]$ habitual es de 24 mEq/l, entonces el valor del pH es de 7.4 [($pH = 6,1 + \log 24 / (0,03 \times 40)$)]

Ley de acción de masas

La llamada ley de acción de masas, tal como fue anunciada por Guldberg y Waage en 1864, postula que la velocidad de una reacción química es proporcional a las concentraciones molares de las sustancias reaccionantes. Se detalla a continuación la representación de dicha ley:



* V_1 : Velocidad de reacción directa

** V_2 : Velocidad de reacción inversa

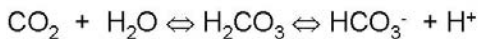
La ley de acción de masas rige la cinética de cualquier reacción química. Consideremos

reactivos o reactantes a A y B y productos a C y D. Toda reacción química posee una constante de equilibrio que se define como la relación entre la velocidad de reacción directa y la velocidad de reacción inversa. La reacción de velocidad directa se refiere al ritmo o tasa con el que la concentración de los reactantes va disminuyendo en el tiempo conforme se incrementa la concentración de productos. La velocidad de reacción inversa se refiere al ritmo o tasa con el que la concentración de los productos (ahora reactivos) va disminuyendo en el tiempo conforme se incrementa la concentración de reactivos (ahora productos). Asumimos, para tal fin, que la reacción química en cuestión es bidireccional.

Como tal ante la modificación en la concentración de cualquiera de sus componentes, la reacción se desplazará hacia productos o reactivos para mantener las relaciones anteriormente mencionadas.

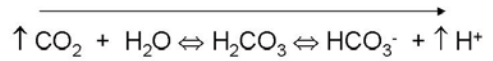
Se procederán a analizar los desequilibrios con el enfoque tradicional. Dicho enfoque analiza las alteraciones metabólicas como consecuencia de modificaciones en la concentración de bicarbonato sérico y las alteraciones respiratorias en relación a los cambios en la $p\text{CO}_2$. Se analizarán entonces las reacciones implicadas en tales mecanismos basadas en la ley de acción de masas.

Una de las reacciones fundamentales para este análisis lo constituye la reacción de hidratación del dióxido de carbono. Cuando este gas se hidrata, reacción catalizada por la enzima denominada anhidrasa carbónica, se transforma en ácido carbónico. Posteriormente, y en forma espontánea, este compuesto es disociado en hidrogeniones y en bicarbonato.

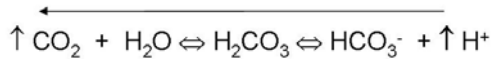


Ante un incremento de la $p\text{CO}_2$, como sucede en pacientes con broncoconstricción, se producirá un aumento de uno de los reactivos; consecuentemente la reacción se desplazará hacia la derecha para mantener la relación entre sus componentes constante. Esto ocasionará un incremento de la $[\text{H}^+]$ plasmática con acidificación del LEC y desarrollo de una

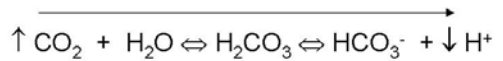
acidosis respiratoria.



Si se agregan hidrogeniones al sistema, algunos se combinan con el bicarbonato y desvían la reacción hacia la izquierda. Por lo tanto no todos los hidrogeniones añadidos al sistema permanecen en forma iónica.



Si por el contrario se agrega una base, algunos H^+ se eliminan, la reacción se desviará hacia la derecha y el ácido carbónico se disocia en H^+ y bicarbonato. Existe así una relación inversa entre el H^+ y el HCO_3^- cuando se agrega un ácido o una base.



El diagrama de pH-bicarbonato empleado aquí (Figura 19.3) fue introducido por Davenport en el año 1974 y es de utilidad para describir las causas de las perturbaciones del EAB a partir de una cantidad limitada de datos. Esta figura representa las propiedades buffers del plasma, considerando como buffer principal al bicarbonato. El punto inicial A representa el estado normal de referencia del plasma en la sangre arterial, es decir, un $\text{pH} = 7.4$ (rango normal: 7.35-7.45) y una concentración de HCO_3^- de 24 mM por litro (rango normal: 22 a 26 mM/l). Al agregar un ácido al plasma, el pH baja y, como resultado de las reacciones antes descritas, la concentración de HCO_3^- también disminuye. Al agregar al plasma una base, el pH y la concentración de HCO_3^- aumentan. Los efectos de la adición de un ácido y una base a la sangre o al plasma separado están graficadas en la Figura 19.3 con la condición de mantener la presión de CO_2 (rango normal: 35-45 mmHg) constante.

Los citados efectos se observan al añadir ácidos o bases no volátiles a la sangre. Estos se llaman ácidos y bases fijas porque no se eliminan por actividad respiratoria. Cabe destacar

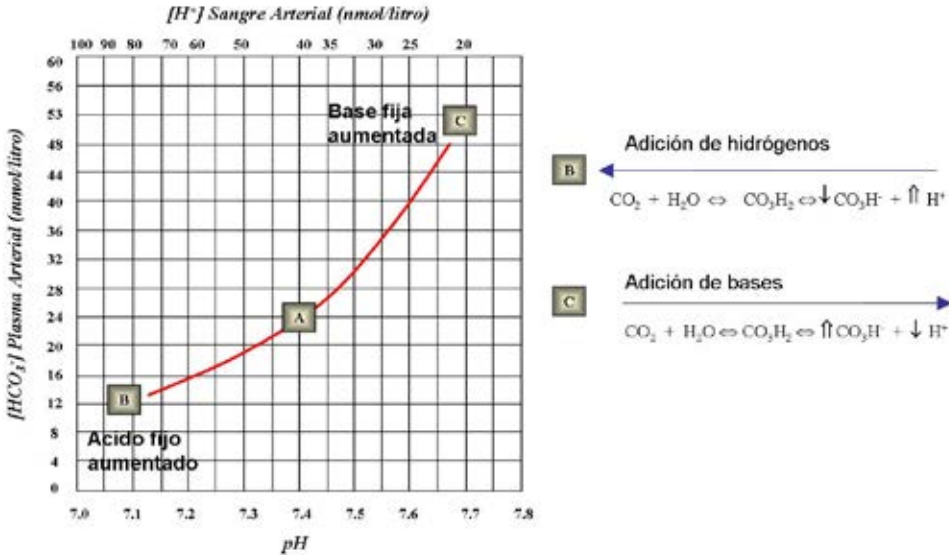


Figura 19.3: Representación gráfica de los cambios de bicarbonato sérico y pH tras el agregado de ácidos y bases a pCO_2 constante.

que los términos volátil, no volátil y fijo sólo son útiles en fisiología, pero carecen de significado estricto en el sentido químico.

El pH de la sangre también puede ser influido por el nivel de CO_2 , pero los efectos de éste sobre el pH y la concentración de HCO_3^- son muy distintos a los de los ácidos y bases fijos. Si, *in vitro*, se agrega o remueve CO_2 , la concentración de H^+ y de HCO_3^- se modifica en la misma dirección (Figura 19.4).

El efecto del CO_2 se distingue con facilidad del que produce un ácido o base fija con sólo observar la desviación que produce en el gráfico. Cuando analizamos la acción buffer en la sangre total (plasma verdadero) surgen algunas diferencias respecto a lo analizado en el plasma *in vitro* que son importantes destacar. Cuando al plasma de la sangre total se le agrega un ácido o base fija, todos los buffers participan en el proceso de contrarrestar la desviación del pH, por lo que los cambios direccionales del diagrama pH-bicarbonato serán los mismos que en el plasma separado, pero la magnitud del cambio del pH por unidad de ácido o base añadida será menor. Así, al agregar un ácido fijo a la sangre total, la capacidad buffer del eritrocito, que se debe principalmente a la he-

moglobina, también limita en parte el cambio del pH. Si se diagrama la cantidad de ácido añadido en función del pH, la línea buffer exhibe menor pendiente para la sangre total que para el plasma separado.

Al agregar CO_2 a la sangre total el pH también experimenta un efecto menor que en el caso del plasma separado. A diferencia de los efectos del ácido fijo, la pendiente de la línea buffer se modifica, porque se generan las mismas cantidades de H^+ y HCO_3^- , pero una parte del H^+ se neutraliza con otros sistemas buffer, mientras que el HCO_3^- generado no sufre ninguna modificación. En la sangre total se forman más iones bicarbonato por cambio unitario del pH que en el plasma separado. Recuérdese que la concentración de HCO_3^- que consideramos corresponde a la porción plasmática de la sangre solamente.

La concentración de H_2CO_3 y de CO_2 disueltos en el plasma es menor que la de $Na(HCO_3)$. La relación entre ambos es 1/20. Esto significa que este buffer es bastante ineficaz, ya que se aleja de las dos condiciones óptimas de mayor efectividad de una mezcla reguladora (concentración absoluta y relativa de sus componentes) en particular cuando se agrega una base a la sangre,

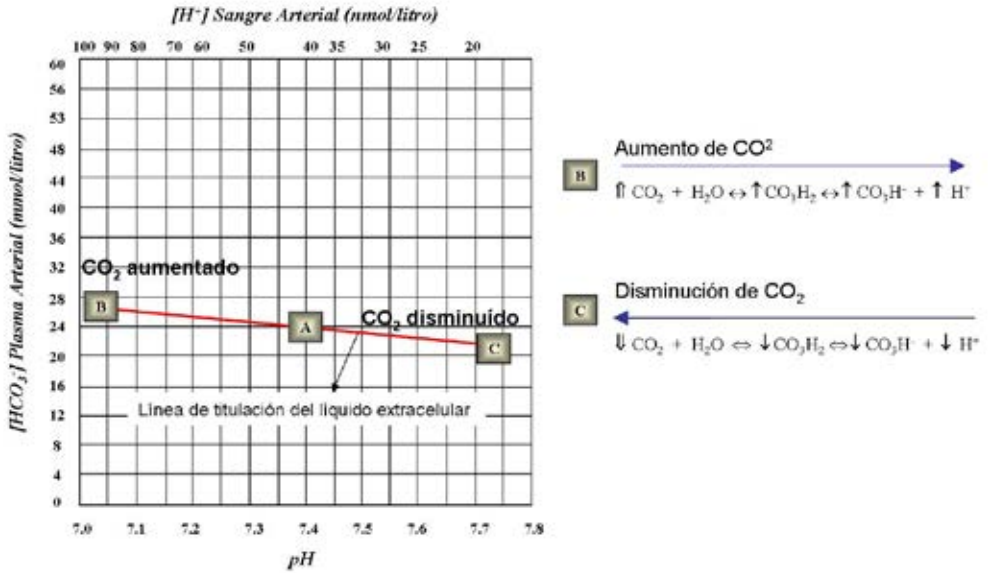


Figura 19.4: Representación gráfica de los cambios en las concentraciones séricas de bicarbonato y pH secundarios a modificaciones iniciales de la pCO₂.

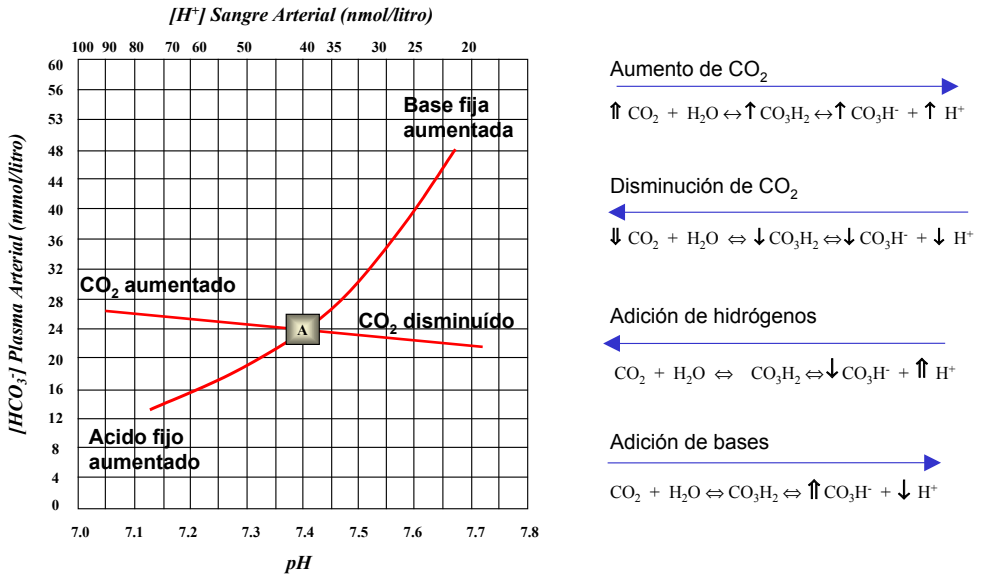


Figura 19.5: Respuesta del plasma verdadero al agregado de un ácido o base fija y a los cambios del nivel de CO₂.

pero, como el CO₂ se elabora continuamente y se almacena en cierta medida en los tejidos, se obtiene con facilidad una provisión adicional, de modo que no es necesario que exista mucho CO₂ para que el sistema buffer funcione con eficiencia.

Las curvas de la Figura 19.5 representan la respuesta del plasma verdadero a un ácido o base fija y a los cambios del nivel de CO₂. Las cuatro variaciones respecto del punto de referencia constituyen los cuatro tipos de tras-

torno ácido-base que se observan en la clínica: acidosis respiratoria (exceso de CO_2), alcalosis respiratoria (déficit de CO_2), acidosis metabólica (exceso de ácido fijo) y alcalosis metabólica (exceso de base fija).

Graficando los niveles de HCO_3^- versus el pH de una muestra de sangre arterial, en el mismo se puede determinar si el sujeto se encuentra en condiciones estándar o se halla en uno de los estados de perturbación ácido-base.

Si bien el exceso de bases es una variable constitutiva del enfoque semicuantitativo (descripto más adelante), solo se especificará su definición para introducirla como elemento diagnóstico en los trastornos del EAB. Dicha inclusión se basa en que el exceso de base habitualmente es informada como parte de las variables del EAB de una muestra sanguínea y analizada conjuntamente con las variables del enfoque descriptivo.

La base buffer normal (BBN) se define como la concentración de bases buffer que posee la sangre si el pH plasmático es de 7,4 al equilibrar la muestra con una pCO_2 de 40 mmHg. Para que esto se cumpla, la $[\text{HCO}_3^-]$ en el plasma, de acuerdo con la ecuación de Henderson Hasselbach, debe ser de 24 mmo/l.

A un pH distinto de 7,4 y a una pCO_2 distinta de 40 mmHg, se pueden medir las bases buffer de ese estado ácido – base denominadas bases buffer reales (BBR).

El agregado de iones hidrógeno o de hidroxilos a una muestra de sangre normal produce en ésta una variación en la concentración de base “buffer” equivalente a la cantidad de ácido o base agregada. Esta variación recibe el nombre de exceso de base (EB). El EB es el parámetro que permite comparar las bases buffers reales de un individuo con sus bases buffer normales y estimar su EAB. Se lo define como:

$$\text{EB} = \text{BBR} - \text{BBN}$$

El valor normal del EB es 0 ± 2 meq/l. Este se considera negativo (EB menor a -2 meq/l) a consecuencia del agregado de un ácido, es decir, cuando la base buffer disminuye y positivo (EB mayor a 2 meq/l) cuando resulta del ingreso de una base, en cuyo caso la base buffer aumenta. Así, el valor del EB puede presentar

3 posibilidades:

- EB = 0: situación dada cuando las BBR son iguales a las BBN
- EB positivo: situación dada cuando las BBR son mayores que la BBN. Indica un déficit de ácido o exceso de base buffer.
- EB negativo: situación dada cuando las BBR son menores que la BBN. Indica un exceso de ácido o un déficit de base buffer.

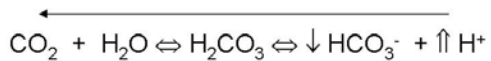
Se analizarán secuencialmente los cuatro trastornos del EAB por el método descriptivo o fisiológico considerando el análisis simultáneo del EB.

Acidosis metabólica aguda

Génesis (acidosis metabólica aguda descompensada)

La ecuación de Henderson-Hasselbach considera como principales determinantes del pH a la pCO_2 y al bicarbonato, así, la acidosis metabólica es consecuencia de una ganancia de ácidos (ej: cetoacidosis diabética), una pérdida de bases (ej: diarreas) o ambos mecanismos operando simultáneamente. Cualquiera sea el mecanismo causal, el resultado es el aumento de la concentración de hidrogeniones respecto de los sistemas de amortiguación.

La ganancia de hidrógenos ocasiona un incremento en las concentraciones plasmáticas del mismo. Tanto las bases buffers bicarbonato (BBB) como las bases buffers no bicarbonato (BBnB) son los mecanismos amortiguadores puestos en juego en forma inmediata. El incremento de hidrógenos desplaza la reacción de las BBB hacia la izquierda por la ley de acción de masas.



Este suceso sólo puede ser llevado a cabo si se consume bicarbonato para generar ácido carbónico. Este último se disocia en agua y CO_2 el cual es exhalado. De esta forma el “ácido se pierde a través de los pulmones”.

La pCO_2 se mantiene sin variaciones en el momento de la génesis de este desequilibrio hasta que los mecanismos compensadores comienzan a modificar dicha variable. Las BBnB también están disponibles para la amortigua-

ción disminuyendo su concentración conforme ocurre el incremento de los hidrogeniones.



donde Buff representa la totalidad de las bases buffer no bicarbonato.

Se establece de esa manera un efecto sinérgico de compensación entre las BBB y las BBNB. Al disminuir los dos tipos de bases disminuyen las bases buffers totales (BBT). Consecuencia directa de tal disminución se manifiesta en un descenso del EB debido a que las BBR serán menores que las BBN.

$$\downarrow \text{EB} = \downarrow \text{BBR} - \text{BBN}$$

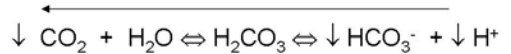
Las alteraciones de las variables analíticas compatibles con acidosis metabólica aguda o descompensada son las siguientes (Figura 19.6):

- pH disminuido, consecuencia del incremento inicial de hidrogeniones
- $p\text{CO}_2$ normal debido a que el incremento de la $p\text{CO}_2$ ocasionada por la desviación de la reacción hacia la izquierda incrementa la frecuencia respiratoria. Posteriormente la hiperventilación comenzará la compensación a pleno.
- Bicarbonato disminuido por el consumo del incremento inicial de hidrogeniones.

- EB bajo por los motivos recientemente explicados.

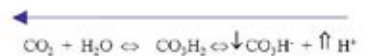
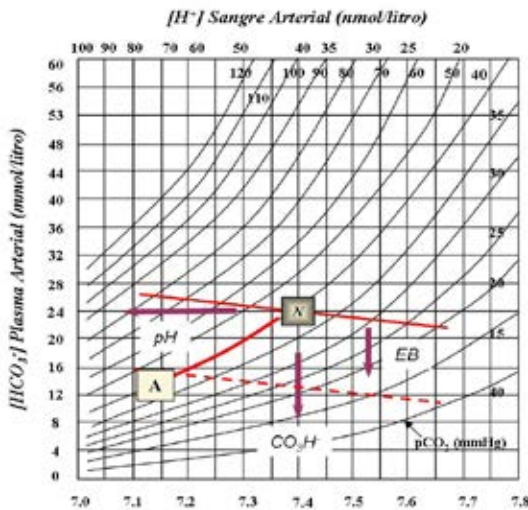
Compensación (acidosis metabólica parcialmente compensada)

Una vez instalada la acidosis metabólica tiene lugar su compensación. Esta es iniciada a través de la hiperventilación, la cual comienza por estimulación de los quimiorreceptores centrales consecuencia de la alta concentración de hidrogeniones. La hiperventilación afecta de modo directo la $p\text{CO}_2$ ocasionando una disminución de la misma. Este efecto desvía la reacción de hidratación del CO_2 hacia la izquierda afectando las concentraciones séricas de bicarbonato e hidrógenos de la siguiente manera:



Como consecuencia de la compensación se producen los siguientes cambios que se reflejan en los respectivos datos analíticos (Figura 19.7):

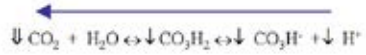
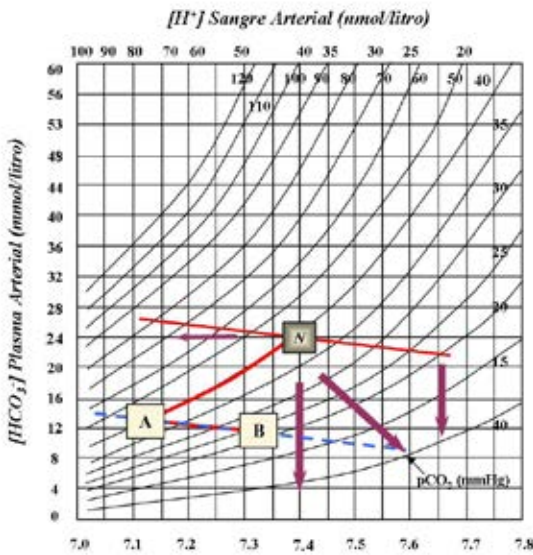
- pH tiende a aumentar como resultado de la disminución de la concentración sérica de hidrogeniones producido por el desplazamiento de la reacción hacia la izquierda.
- $p\text{CO}_2$ disminuye, consecuencia de la hiperventilación. Esta disminución se acentúa a medida que progresa la compensación



Parámetros de laboratorio

- $p\text{H} = \downarrow \downarrow$
- $p\text{CO}_2 = N$
- $\text{HCO}_3^- = \downarrow$
- $\text{EB} = \downarrow \downarrow$

Figura 19.6: Datos pertenecientes a una acidosis metabólica descompensada o aguda. Ver explicación en el texto. El punto A es representativo de una acidosis metabólica descompensada.



Parámetros de laboratorio

- $\text{pH} = \downarrow$
- $\text{pCO}_2 = \downarrow\downarrow$
- $\text{HCO}_3^- = \downarrow\downarrow$
- $\text{EB} = \downarrow\downarrow$
- $\text{pCO}_2 \text{ r} = \text{pCO}_2 \text{ e}$

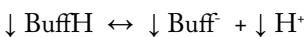
Banda de compensación

$$\text{pCO}_2 \text{ e} = [\text{CO}_3\text{H}] \times 1,5 + 8 \pm 2$$

Figura 19.7: Diagrama de Davenport en una acidosis metabólica parcialmente compensada donde se muestran las variables analíticas, su compensación parcial y la fórmula utilizada para calcular el valor de pCO_2 esperado. Punto A: acidosis metabólica descompensada. Punto B: Acidosis metabólica parcialmente compensada.

ción para retornar a los valores normales una vez compensado el trastorno inicial.

- Bicarbonato disminuido debido a la combinación del H^+ con el bicarbonato para generar ácido carbónico y responder de esa forma al decremento inicial de la pCO_2 . El bicarbonato disminuye progresivamente durante las primeras fases de compensación y retorna a niveles normales una vez completada la misma. Obsérvese que los valores de pCO_2 y bicarbonato compensan siguiendo una línea paralela a la correspondiente al exceso de base estándar.
- El exceso de base no se modifica, respecto al valor alcanzado cuando ocurrió el desequilibrio (nótese que la compensación sigue la línea de titulación del exceso de bases). Las BBnB responden al incremento, ahora menor, de las concentraciones séricas de hidrogeniones. La mayor parte de la compensación estará a cargo de las BBB . La ejemplificación es la siguiente:



Esta compensación tiene por objetivo primordial el aumento del pH. Obsérvese que tanto las concentraciones de bicarbonato como de pCO_2 disminuyen aún mas respecto a los niveles previos a la compensación. Esta respuesta fisiológica del organismo debe completarse hasta llegar a la normalidad (pCO_2 , bicarbonato y pH normales) representado en la Figura 19.7 por la distancia entre el punto B y el punto N.

Corrección (acidosis metabólica corregida)

La corrección de la acidosis metabólica es llevada a cabo por el riñón reabsorbiendo progresivamente bicarbonato y excretando hidrógenos en cantidades suficientes para alcanzar la compensación total del desequilibrio. Cabe destacar que en las acidosis metabólicas de origen renal (por ej; insuficiencia renal aguda, acidosis tubular renal, etc) la corrección de la acidosis se realizará solo si el riñón puede recuperar su funcionamiento normal. Es por esta razón que los pacientes con insuficiencia renal crónica nunca alcanzan la compensación total, persistiendo en acidosis crónica y exhiben la signo-sintomatología típica de esta enfermedad (por ej; osteomalacia, predisposición al desarrollo de quistes renal por acidosis intracelular crónica, etc.)

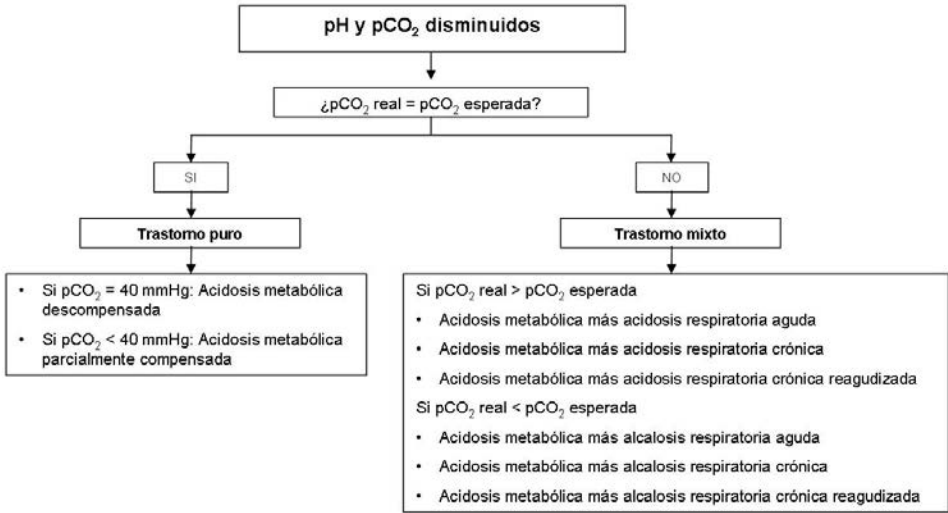


Figura 19.8: Evaluación de la acidosis metabólica en base a la respuesta secundaria o de compensación para diagnóstico de trastorno simple o mixto (gráfico original del autor).

Tabla 19.1: Modificaciones esperadas en una acidosis metabólica

Trastorno primario	Defecto primario	Respuesta compensatoria	Rangos de compensación	Límites de rangos de compensación
Acidosis metabólica	↓[CO ₃ H-]	Hiperventilación	pCO ₂ =1.5[CO ₃ H-]+8±2	pCO ₂ =12-14 mmHg

Acidosis metabólica mixta

Cualquier trastorno del EAB puede ser simple o mixto. Existen diferentes abordajes para establecer dicho diagnóstico. Se utilizan las respuestas secundarias o bandas compensatorias para estimar la presencia de un trastorno agregado. Un trastorno metabólico simple se caracteriza por exhibir una pCO₂ acorde al trastorno presente. De este concepto surgen las variables pCO₂ real (la que en verdad posee el paciente) y la pCO₂ esperada (la que tendría que tener el paciente si el trastorno fuera puro).

El cálculo para la pCO₂ esperada es el siguiente:

$$pCO_{2e} = [HCO_3^-] \times 1,5 + 8 \pm 2$$

La estimación comparativa de la pCO₂ esperada y la real nos permiten definir si el trastorno es simple o mixto y, de ser mixto, que trastorno agregado existe (Figura 19.8).

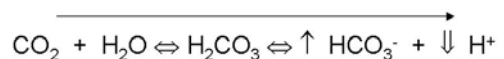
Las respuestas secundarias o compensato-

rias poseen límites, es decir que el análisis descripto hasta este punto es válido con valores de pCO₂ superiores a 12 mmHg (Tabla 19.1).

Alcalosis metabólica aguda

Génesis (alcalosis metabólica aguda descompensada)

La alcalosis metabólica es debida a una gran variedad de desórdenes consecuencia de la ganancia de bases (ej: administración de bicarbonato de sodio), la pérdida de hidrogeniones (ej: vómitos) o ambas causas. La disminución de la concentración de hidrogeniones produce un desplazamiento de la reacción representativa de las BBB hacia la derecha de la siguiente manera:



Cuando se produce dicho cambio direccional de la reacción, se genera bicarbonato y tiende a disminuir la pCO₂, situación que

se evita por una hipoventilación inicial que mantiene el valor de pCO_2 dentro del límite normal. Esto tiende a disminuir la pCO_2 , situación que se evita por una hipoventilación inicial que mantendrá el valor de pCO_2 dentro del límite normal.

El decremento de hidrogeniones también tiene repercusión sobre las bases buffers no bicarbonato (BBnB) de la siguiente manera:



Al igual que en las acidosis metabólicas las BBB actúan de modo sinérgico con las BBnB cediendo hidrogeniones y aumentando las concentraciones de BBT. Consecuentemente el EB se positiviza ya que las BBT serán mayores a las BBN.

$$\uparrow \text{EB} = \uparrow \text{BBR} - \text{BBN}$$

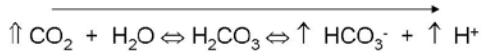
Las variables del EAB que se encuentran modificadas en un paciente con alcalosis metabólica serán (Figura 19.9):

- pH aumentado por la disminución inicial absoluta o relativa de la concentración de hidrogeniones.
- pCO_2 normal por la hipoventilación inicial.

- Bicarbonato aumentado, manifestación de la cesión de hidrógenos por parte de las BBT.
- Exceso de bases positivo por las razones ya mencionadas.
- El anión gap se encuentra levemente incrementado, rara vez por encima de 8 mEq/l, debido a la elevación de las cargas negativas de la albúmina inducida por el pH arterial y de los aniones orgánicos, en especial del lactato.

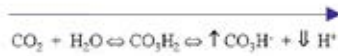
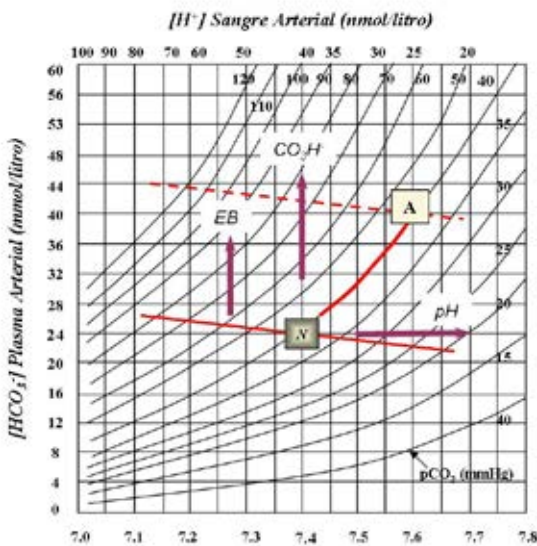
Compensación (alcalosis metabólica parcialmente compensada)

La respuesta adaptativa compensatoria frente a una alcalosis metabólica es la hipoventilación. El objetivo que persigue dicha respuesta es aumentar la concentración de hidrogeniones para amortiguar el impacto de la alcalinidad sobre la función celular. Este objetivo es llevado a cabo desviando la reacción de las BBB hacia la derecha secundariamente al aumento de la pCO_2 :



Las variaciones de los parámetros analíticos del EAB serán los siguientes (Figura 19.10):

- pH está menos elevado respecto al mo-



Parámetros de laboratorio

- $pH = \uparrow \uparrow$
- $pCO_2 = N$
- $HCO_3^- = \uparrow$
- $EB = \uparrow$

Figura 19.9: Representación de los parámetros analíticos de una alcalosis metabólica aguda o descompensada. El punto A representa la alcalosis metabólica aguda o descompensada. Véase texto para detalles.

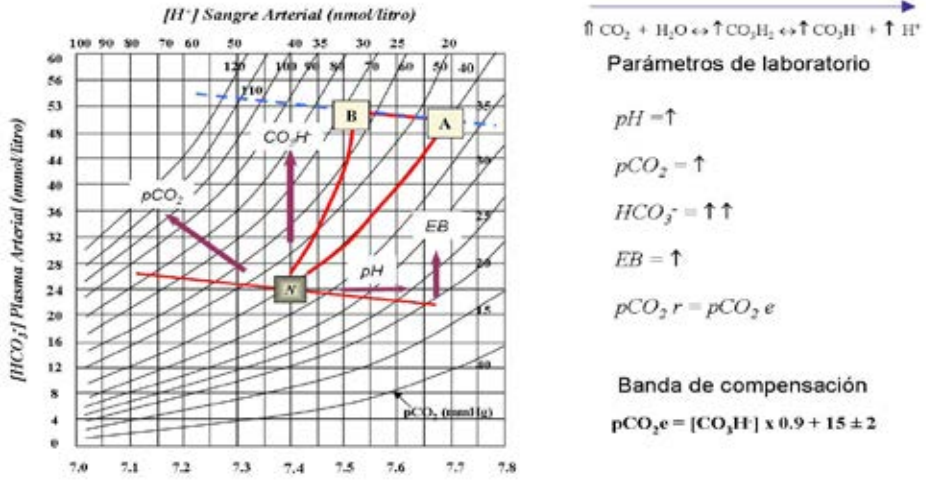


Figura 19.10: Representación gráfica de los cambios analíticos en una alcalosis metabólica parcialmente compensada. El punto A representa la alcalosis metabólica aguda descompensada y el punto B la alcalosis metabólica parcialmente compensada. Para mayor información consulte el texto.

mento de instaurada la alcalosis por el incremento de la concentración de hidrogeniones.

- $p\text{CO}_2$ incrementada, manifestación directa de la hipoventilación compensadora, la cual se mantendrá inicialmente para luego disminuir conforme las cifras de pH retornen a los valores normales.
- Bicarbonato aumentado reflejando la mayor disociación del ácido carbónico (aumentará en las primeras fases de la compensación).
- Exceso de bases sin modificación, manteniéndose elevado como en el trastorno agudo.

$$\uparrow \text{EB} = \uparrow \text{BBR} - \text{BBN}$$

Corrección (alcalosis metabólica corregida)

La hipoventilación que desplaza el punto A al punto B desciende el pH a expensas de un continuo aumento de $p\text{CO}_2$ y de bicarbonato; pero no se llega a la corrección ($p\text{CO}_2$, bicarbonato y pH). Para alcanzarla (situación representada por el punto N en la figura 10), deberán ponerse en juego mecanismos inherentes al riñón para que el mismo posibilite la excreción de bicarbonato y la reabsorción

concomitante de hidrógenos. Al igual que en las acidosis metabólicas la corrección definitiva será únicamente posible si la función renal se encuentra dentro de los parámetros normales, de otro modo el estado alcalótico se prolongará en el tiempo.

Alcalosis metabólica mixta

Para establecer el diagnóstico de un trastorno simple o mixto se utiliza la determinación de $p\text{CO}_2$ esperada utilizando la siguiente fórmula:

$$p\text{CO}_2e = [\text{HCO}_3^-] \times 0,9 + 15 \pm 2$$

y analizando los resultados como se exponen en la Figura 19.11.

Las respuestas secundarias o compensatorias poseen límites, es decir que el análisis descrito hasta este punto es válido con valores de $p\text{CO}_2$ debajo de 55 mmHg (Tabla 19.2).

Acidosis respiratoria aguda

Génesis (acidosis respiratoria aguda descompensada)

Normalmente el balance entre la producción celular de CO_2 y la ventilación alveolar están en equilibrio a una $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg. Pequeños cambios en la $p\text{CO}_2$, debido a cam-

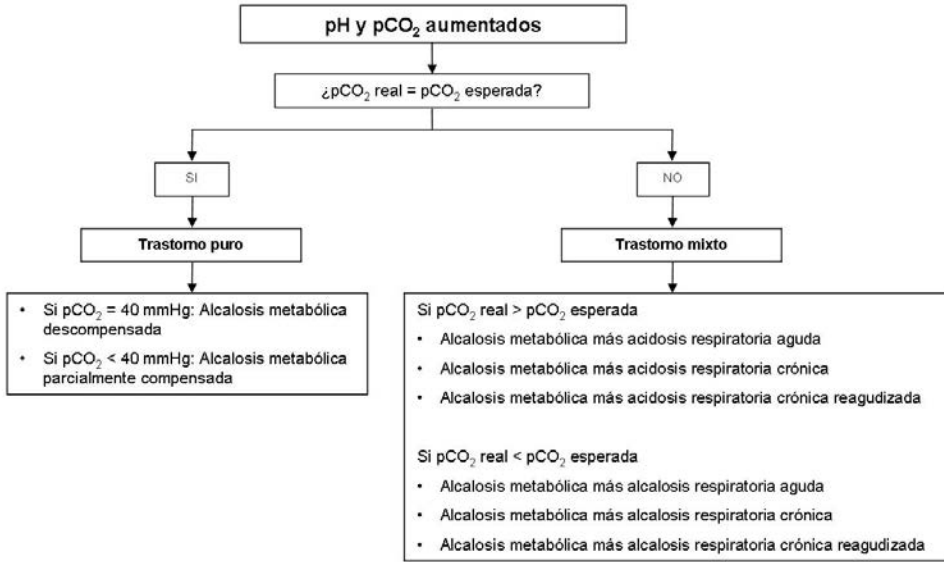


Figura 19.11: Evaluación de la alcalosis metabólica en base a la respuesta secundaria o de compensación para diagnóstico de trastorno simple o mixto (gráfico original del autor).

Tabla 19.2: Datos pertenecientes a la alcalosis metabólica

Trastorno primario	Defecto primario	Respuesta compensatoria	Rangos de compensación	Límites de rangos de compensación
Alcalosis metabólica	$\uparrow[\text{CO}_3\text{H}^-]$	Hipoventilación	$\text{pCO}_2 = 0.9[\text{CO}_3\text{H}^-] + 15 \pm 2$	$\text{pCO}_2 = 55 \text{ mmHg}$

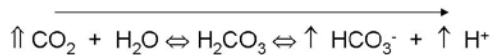
bios en la producción de CO_2 , pondrán en juego rápidamente modificaciones en la ventilación mediada por quimiorreceptores para que la pCO_2 sea restaurada hacia valores normales. La respuesta ventilatoria es suficientemente eficiente para que cambios en la producción de CO_2 no modifiquen la pCO_2 .

Disturbios intrínsecos del sistema respiratorio pueden alterar la relación entre la producción de CO_2 y su eliminación y por lo tanto, modificar las cifras de pCO_2 . Algunos estímulos ocasionan una disminución primaria de la ventilación por supresión del centro del control respiratorio cerebral (ej: benzodiazepinas), del aparato respiratorio por sí mismo (ej: bloqueadores neuromusculares) o una alteración que imposibilita el normal intercambio de gases (ej: broncoconstricción) conduciendo a un incremento de la pCO_2 .

Es por esta razón que el denominador común que conduce a la instalación de las

acidosis respiratorias es el incremento en la pCO_2 .

Dicho incremento modificará el desplazamiento de la reacción que ilustra el comportamiento de las BBB de la siguiente manera:



La acumulación de CO_2 causa un cambio en el pH dentro de los 10 minutos de instalado el trastorno inicial.

Obsérvese que las modificaciones de la pCO_2 exhiben el mismo sentido que las modificaciones de las concentraciones de bicarbonato e hidrógenos, a diferencia de los trastornos metabólicos en donde el sentido de las modificaciones de las concentraciones de bicarbonato e hidrogeniones son opuestos a los cambios de la pCO_2 .

El incremento de los hidrogeniones ocasiona acidosis. Los hidrógenos producidos,

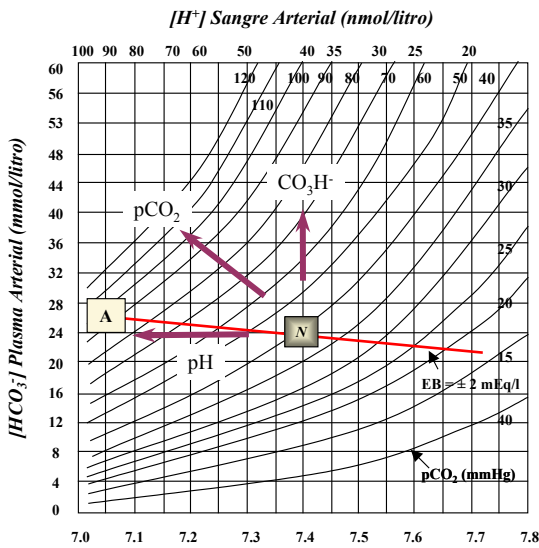
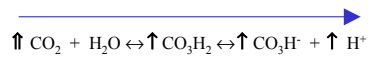


Figura 19.12: Representación esquemática de las variables del EAB en presencia de acidosis respiratoria. El punto A representa la acidosis respiratoria aguda o descompensada. Ver texto para explicación.



Parámetros de laboratorio

$$\text{pH} = \downarrow\downarrow$$

$$\text{pCO}_2 = \uparrow\uparrow$$

$$\text{HCO}_3^- = \uparrow$$

$$\text{EB} = \text{N}$$

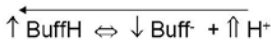
$$\text{HCO}_3^- r = \text{HCO}_3^- e$$

Banda de compensación

Por cada 10 mmHg que se incrementa la pCO₂ el CO₃H⁻ aumenta en 1 mEq/l

previo a la puesta en juego de los mecanismos compensatorios renales, son amortiguados rápidamente por las bases buffers disponibles en el plasma. Las BBB se encuentran imposibilitadas para actuar como buffers ya que pueden captar hidrogeniones y actuar como amortiguadores si y solo si la reacción tuviera posibilidades de ser desviada hacia la izquierda.

Por lo tanto, las bases buffer no bicarbonato (BBnB) son las únicas funcionalmente capaces de la amortiguación inicial de la acidosis respiratoria



La disminución de las BBnB guarda una exacta proporción con el aumento de las BBB debido a que cada hidrógeno generado es acompañado por una molécula de bicarbonato pero a la vez por el consumo de una base no bicarbonato. El resultado es que las BBB aumentan en simultaneidad con la disminución proporcionalmente idéntica de las BBnB. Las bases buffer reales (BBR) no se modifican mostrando igual concentración que las bases buffer normales (BBN). Así, el exceso de bases (EB) es normal.

Las alteraciones de las variables del EAB son las siguientes (Figura 19.12):

- pH disminuido, reflejo de un aumento inicial de la pCO₂. Cada incremento de 10 mmHg de la pCO₂ ocasiona un incremento de 1 mEq/l en la concentración sérica de protones.
- pCO₂ aumentada ya que su modificación es la que originó el trastorno.
- bicarbonato aumentado como manifestación del desplazamiento de la reacción hacia la derecha. Dicho incremento guarda (al igual que las modificaciones de la pCO₂ en los trastornos metabólicos) una predictibilidad que difiere del aumento constatado en las acidosis respiratorias crónicas.
- EB normal.
- El HCO₃⁻ real es igual al HCO₃⁻ esperado en los trastornos puros y diferente en los trastornos mixtos

Compensación (acidosis respiratoria aguda parcialmente compensada)

Ya instalada la acidosis respiratoria tiene lugar su compensación con el fin de minimizar el impacto de la misma sobre las funciones celulares. En los trastornos del EAB de origen respiratorio son los cambios en las concentraciones séricas de bicarbonato los que reflejan la compensación a cargo de eventos renales.

En respuesta a la hipercapnia aguda aumenta la secreción distal de hidrogeniones con incremento de la excreción neta de ácido y se incrementa la tasa de reabsorción de bicarbonato originando aumento de la concentración plasmática del mismo.

En la Figura 19.13 se muestran los intervalos de confianza del 95% para los niveles plasmáticos de hidrógenos y bicarbonato durante la compensación de una acidosis respiratoria aguda tomados de sujetos voluntarios sanos.

Estos cambios explican las siguientes modificaciones (Figura 19.14).

- El pH exhibe un aumento respecto al valor del estado no compensado ó agudo consecuencia de la mayor excreción de hidrógenos a nivel del túbulo renal distal.
- La pCO₂ permanece sin cambios hasta el control de la causa desencadenante, momento en el cual comienza su reducción y “corrección” del trastorno. Así, la compensación se efectúa “calcando” la isobara en la cual comenzó la compensación (recuerde que del mismo modo en los trastornos metabólicos la compensación ocurre en una línea paralela a la del EB).

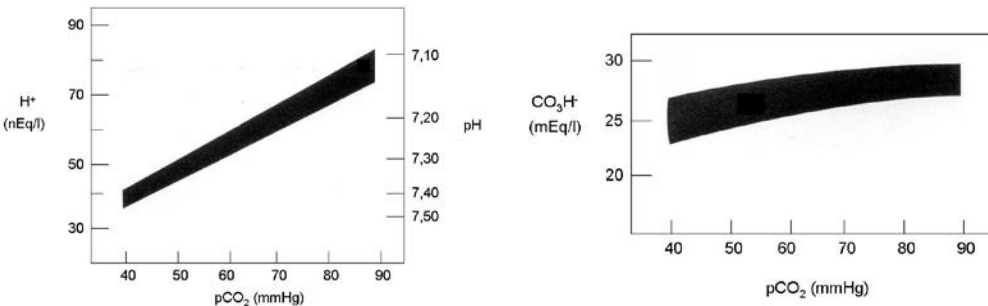
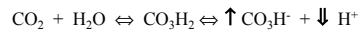
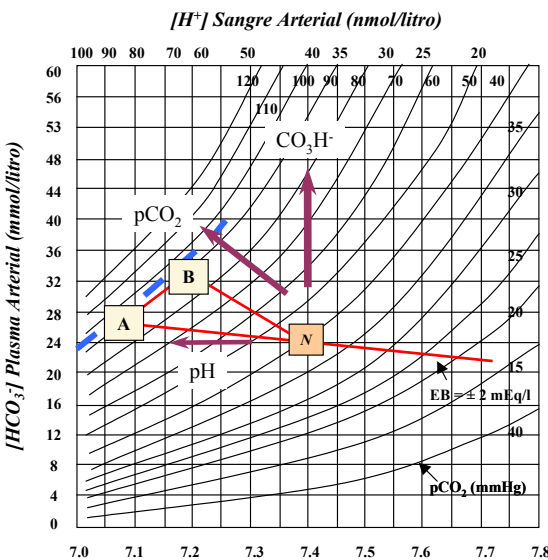


Figura 19.13: Concentración plasmática de hidrogeniones y bicarbonato durante la compensación de la acidosis respiratoria aguda con intervalos de confianza del 95%.



Parámetros de laboratorio

pH = ↓

pCO₂ = ↑

HCO₃⁻ = ↑↑

EB = ↑

HCO₃⁻ r = HCO₃⁻ e

Banda de compensación

Por cada 10 mmHg que se incrementa la pCO₂ el CO₃H⁻ aumenta en 1 mEq/l

Figura 19.14: Parámetros pertenecientes a una acidosis respiratoria aguda parcialmente compensada con el intervalo de compensación correspondiente para dicho estado. Punto A: acidosis respiratoria aguda descompensada. Punto B: acidosis respiratoria aguda parcialmente compensada. Véase el texto para mayor detalle.

- El bicarbonato aumenta como manifestación del estímulo de la reabsorción renal secundaria a la hipercapnia.
- El exceso de base comienza a aumentar por la misma razón que justifica el punto anterior.

El objetivo de esta compensación es el aumento del pH. Obsérvese que la concentración de bicarbonato continúa su ascenso respecto a los niveles previos a la compensación. Esta respuesta fisiológica así iniciada no corrige el desequilibrio sino que lo compensa parcialmente.

Corrección (acidosis respiratoria aguda corregida)

La corrección (pCO_2 , bicarbonato y pH normales, representado en la Figura 9.14 por el punto N) solo es posible si el sistema respiratorio se encuentra libre de patología. Se debe disminuir la obstrucción al flujo aéreo si la hubiera para posibilitar un mayor intercambio gaseoso con disminución de la pCO_2 . La disminución de la pCO_2 desplaza la reacción de hidratación del CO_2 hacia la izquierda con lo cual se consume tanto bicarbonato como protones. La acción de dicho descenso combinado posibilita la corrección del desequilibrio.

Al igual que en los trastornos metabólicos, las variaciones secundarias o compensatorias

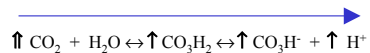
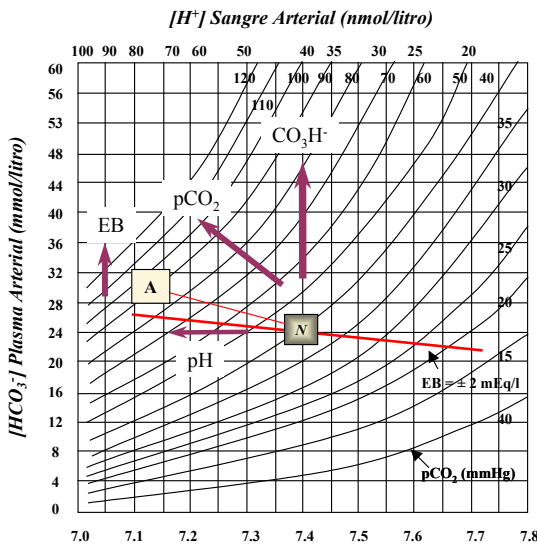
se encuentran perfectamente establecidas, los valores alcanzados en los parámetros resultan de suma utilidad para definir a los trastornos respiratorios como puros o mixtos. A diferencia de las respuestas compensatorias de los trastornos metabólicos (en donde las modificaciones de la pCO_2 establecen trastornos puros o mixtos), en las alteraciones respiratorias, las modificaciones en la concentración de bicarbonato serán de utilidad para establecer si un trastorno respiratorio es puro o mixto.

Así es importante calcular el bicarbonato esperado para la acidosis respiratoria aguda de la siguiente manera:

HCO_3^- esperado = por cada 10 mmHg de incremento de pCO_2 , el bicarbonato aumenta 1 meq/l

Acidosis respiratoria crónica

La acidosis respiratoria crónica comparte los mismos mecanismos moleculares de la acidosis respiratoria aguda los cuales explican los cambios ocasionados en las variables que se utilizan en su análisis. La principal diferencia la representa su intervalo de compensación. La hipercapnia, como ya señalamos, produce una estimulación en la secreción tubular de



Parámetros de laboratorio

- $pH = \downarrow$
- $pCO_2 = \uparrow$
- $HCO_3^- = \uparrow$
- $EB = \uparrow$
- $HCO_3^- r = HCO_3^- e$

Banda de compensación

Por cada 10 mmHg que se incrementa la pCO_2 el CO_3H^- aumenta en 3.5 meq/l

Figura 19.15: Acidosis respiratoria crónica: Variables e intervalo de compensación. La acidosis respiratoria crónica está representada por el punto A. Remitirse al texto para detalles.

hidrogeniones a nivel renal acompañado por un aumento de la reabsorción de bicarbonato que mantiene elevada la concentración sérica del mismo (Figura 9.15). El pH es restaurado hacia valores normales a expensas de una alta concentración sérica de bicarbonato. De hecho ha sido descrito un “overshoot” (exceso) en la generación y reabsorción sostenida de bicarbonato, en pacientes con hipercapnia crónica con cifras igual o mayores a 70 mmHg. Este fenómeno es explicado por dos razones: 1) incremento en la generación renal de bicarbonato causada por la retención nocturna de CO₂ en sujetos normales y especialmente en pacientes con enfermedades pulmonares y 2) estimulación de la retención de bicarbonato por la hipercapnia.

El intervalo de compensación para la acidosis respiratoria crónica puede calcularse de la siguiente manera:

HCO₃⁻ esperado = por cada 10 mmHg de incremento de pCO₂, el bicarbonato aumenta 3.5 meq/l

La corrección de la acidosis respiratoria crónica es extremadamente compleja y, en determinados casos, prácticamente imposible de

llevarse a cabo. Esto se explica porque las variables que perpetuaron el trastorno respiratorio son, en la gran mayoría de los casos, difíciles de controlar ó irreversibles. Un ejemplo de ello es el enfisema pulmonar, caracterizado por destrucción de la arquitectura pulmonar con pérdida irreversible de las unidades alvéolo-capilares. La reversión del desequilibrio requiere indefectiblemente indemnidad tanto anatómica como funcional de las unidades de intercambio gaseoso, razón que explica la aludida imposibilidad de corrección del desequilibrio.

Acidosis respiratoria mixta

La detección de las alteraciones sobreimpuestas depende en forma directa del valor de bicarbonato sérico y la pCO₂. Los rangos de compensación son distintos en la acidosis respiratoria aguda y crónica. En la acidosis respiratoria aguda el valor de HCO₃⁻ aumenta 1 mEq/l por cada 10 mmHg de pCO₂, es por ello que los valores de HCO₃⁻ pueden estar entre 24 y 29 mEq/l. Valores por debajo o por encima indican un trastorno metabólico sobreañadido. En la crónica los valores de HCO₃⁻ aumentan 3.5 mEq/l por cada 10 mmHg de pCO₂. Al igual que en la aguda, valores por fuera de este rango indican un trastorno metabólico sobreañadido.

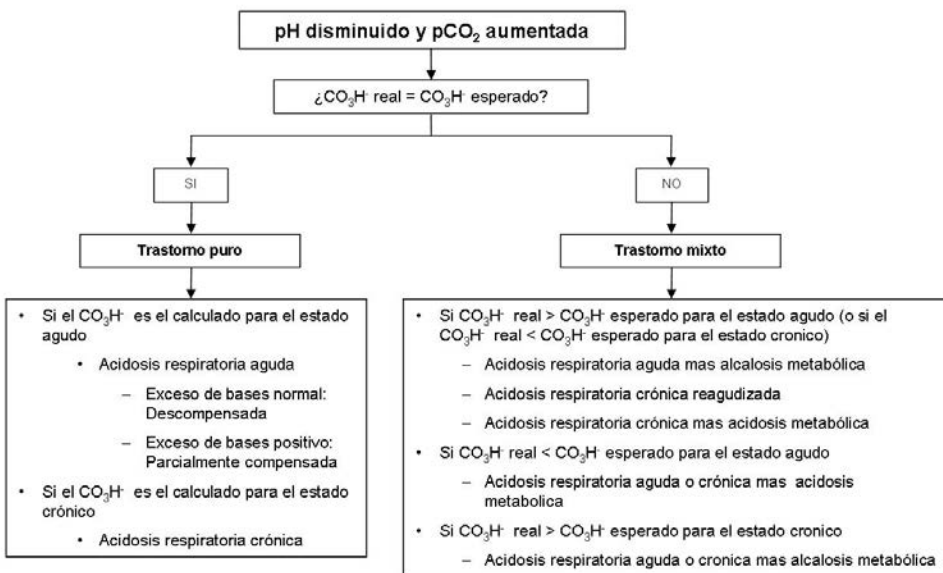


Figura 19.16: Evaluación de la acidosis respiratoria en base a la respuesta secundaria o de compensación para diagnóstico de trastorno simple o mixto (gráfico original del autor).

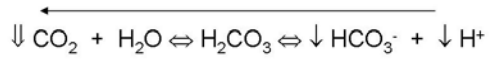
La metodología para el análisis de los trastornos respiratorios puros o mixtos se expone en la Figura 19.16.

Las respuestas secundarias o compensatorias poseen límites, es decir que el análisis descrito hasta este punto es válido con valores de HCO_3^- debajo de 32 mEq/l para el estado agudo y debajo de 45 mEq/l para el estado crónico (Tabla 19.3).

Alcalosis respiratoria aguda

Génesis (alcalosis respiratoria aguda descompensada).

El incremento de la frecuencia respiratoria es la variable que inicia la génesis de este trastorno. Dicho incremento produce disminución del contenido de CO_2 con decremento de pCO_2 . Consecuencia de tal disturbio es la modificación de la dirección de la siguiente reacción:



Obsérvese que el desplazamiento a la izquierda repercute en una disminución tanto del bicarbonato como de los hidrogeniones; precisamente este último explica el aumento del valor de pH.

Al igual que la acidosis respiratoria el cambio en el pH ocurre dentro de los 10 minutos de instalado el defecto inicial. Asimismo los cambios en las concentraciones de bicarbonato e hidrogeniones muestran el mismo sentido, a diferencia de lo observado en los trastornos metabólicos.

La disminución de la concentración de hidrogeniones modifica el comportamiento de las bases que funcionalmente pueden operar como tales, dichas bases están representadas por las BBnB. Las BBB no pueden actuar

Tabla 19.3: Datos pertenecientes a la acidosis respiratoria.

Trastorno primario	Defecto primario	Respuesta compensatoria	Rangos de compensación	Límites de rangos de compensación
Acidosis respiratoria	$\uparrow \text{pCO}_2$	\uparrow Reabsorción renal de CO_3H^-	<p>Aguda $\Delta[\text{CO}_3\text{H}^-] = \uparrow 1 \text{ mEq/L}$ por cada 10 mmHg que $\uparrow \text{pCO}_2$</p> <p>Crónica $\Delta[\text{CO}_3\text{H}^-] = \uparrow 3.5 - 4 \text{ mEq/L}$ por cada 10 mmHg que $\uparrow \text{pCO}_2$</p>	<p>Aguda $[\text{CO}_3\text{H}^-] = 32 \text{ mEq/L}$</p> <p>Crónica $[\text{CO}_3\text{H}^-] = 45 \text{ mEq/L}$</p>

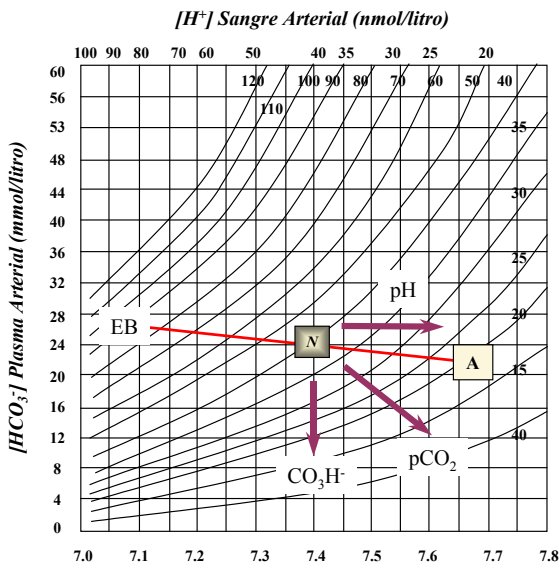
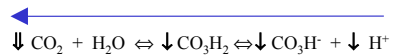


Figura 19.17: Datos analíticos pertenecientes a una alcalosis respiratoria aguda representada por el punto A.



Parámetros de laboratorio

$\text{pH} = \uparrow \uparrow$

$\text{pCO}_2 = \downarrow$

$\text{HCO}_3^- = \downarrow$

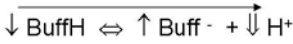
$\text{EB} = \text{N}$

$\text{HCO}_3^- \text{ r} = \text{HCO}_3^- \text{ e}$

Banda de compensación

Por cada 10 mmHg que disminuye la pCO_2 el CO_3H^- disminuye en 3 mEq/l

como tales ya que están incapacitadas para ceder hidrogeniones (reacción desplazada hacia la izquierda), situación que será revertida cuando la $p\text{CO}_2$ aumente. Consecuentemente:



El aumento de las BBnB es proporcional a la disminución de las BBB de modo tal que el exceso de bases se encontrará dentro de los límites normales porque las BBR serán iguales a las BBN. Los datos analíticos serán los siguientes (Figura 19.17):

- pH aumentado por disminución de hidrogeniones secundaria a la disminución inicial de $p\text{CO}_2$.
- $p\text{CO}_2$ disminuida por la hiperventilación primaria que origina el trastorno ácido-base.
- bicarbonato disminuido conforme a la disminución de la $p\text{CO}_2$ inicial.
- EB dentro del rango normal por lo explicado anteriormente.

Compensación (alcalosis respiratoria aguda parcialmente compensada)

A fin de minimizar los efectos de la alcalosis a nivel de diferentes sistemas orgánicos, se ponen en juego mecanismos renales orientados a contrarrestar el incremento del pH. Las modificaciones en la concentración sérica de bicarbonato son un reflejo directo de la compensación renal. La hipocapnia sostenida disminuye la secreción de hidrogeniones y aumenta la secreción de bicarbonato que impacta negativamente en virtud de su bajo valor plasmático. Dicha dismi-

nución es reflejo indirecto de la compensación renal de las alcalosis respiratorias. En la Figura 19.18 se muestran los intervalos de confianza del 95% para los niveles plasmáticos de hidrogenos y bicarbonato durante la compensación de una alcalosis respiratoria aguda obtenidos de sujetos voluntarios sanos.

Los datos que caracterizan este trastorno ácido-base son los siguientes (Figura 19.19):

- pH aumentado, en menor proporción respecto al estado descompensado, por la disminución de la secreción tubular de hidrogeniones.
- $p\text{CO}_2$ sin cambios, ya que al igual que la compensación de la acidosis respiratoria, ésta compensa siguiendo la isobara de presión correspondiente al estado agudo.
- Bicarbonato disminuido por la misma razón por la cual incrementa la concentración sérica de hidrogeniones.
- Exceso de bases disminuido conforme el bicarbonato aumenta su excreción renal estimulada por la hipocapnia.

La puesta en marcha de estos mecanismos apunta primordialmente al descenso del pH. Obsérvese que la disminución del pH se acompaña con un continuo descenso de iones bicarbonato debido al consumo de los iones hidrógenos y así compensar parcialmente este desequilibrio.

Corrección (alcalosis respiratoria aguda corregida)

La corrección de la alcalosis respiratoria solo es posible ante la indemnidad anatómo-funcional del aparato respiratorio. Se debe

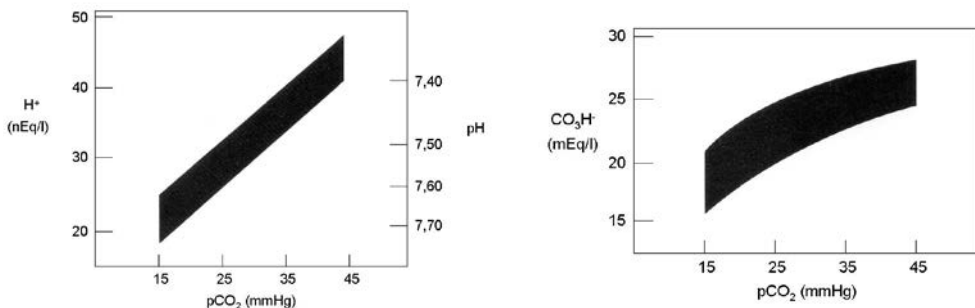


Figura 19.18: Variaciones en la concentración plasmática de hidrogeniones y bicarbonato secundarias a los mecanismos adaptativos ó compensadores de la alcalosis respiratoria con intervalo de confianza de 95%. La letra esta de menor tamaño.

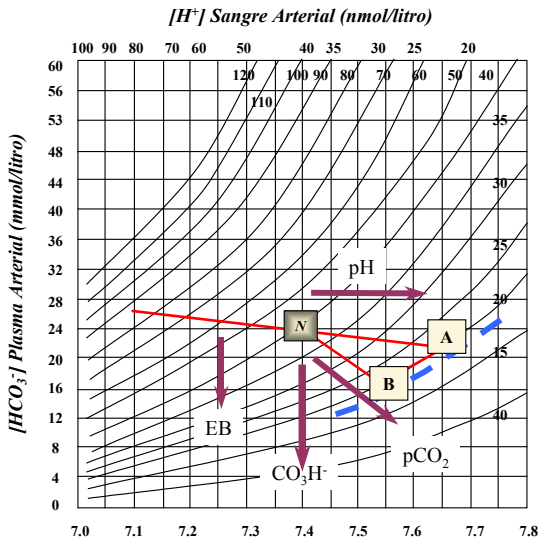
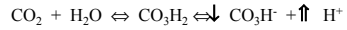


Figura 19.19: Parámetros de una alcalosis respiratoria aguda parcialmente compensada representada por el punto B. El punto A representa el estado descompensado. La línea punteada muestra como la compensación "calca" la isobara de presión correspondiente.



Parámetros de laboratorio

$\text{pH} = \uparrow$

$\text{pCO}_2 = \downarrow$

$\text{HCO}_3^- = \downarrow\downarrow$

$\text{EB} = \downarrow$

$\text{HCO}_3^- \cdot r = \text{HCO}_3^- \cdot e$

Banda de compensación

Por cada 10 mmHg que disminuye la pCO_2 el CO_3H^- disminuye en 3 mEq/l

reestablecer un adecuado intercambio gaseoso para incrementar la pCO_2 y así posibilitar el desplazamiento de la reacción de hidratación del CO_2 hacia la derecha. Dicho desplazamiento implica la generación tanto de bicarbonato como de protones y la corrección del desequilibrio presente.

El intervalo de compensación para la alcalosis respiratoria aguda puede calcularse de la siguiente manera:

CO_3H^- esperado = por cada 10 mmHg de disminución de pCO_2 , el bicarbonato disminuye 3 meq/l

Alcalosis respiratoria crónica

La alcalosis respiratoria crónica obedece al mismo mecanismo que la alcalosis respiratoria aguda en cuanto a su génesis y, a diferencia de la misma, muestra una compensación diferente. Dicha diferencia se origina debido a la disminución significativa de la secreción tubular renal de H^+ . Así, la excreción neta de ácido es transitoriamente menor a la producción ácida endógena conduciendo a un balance positivo de protones y al consumo de más bicarbonato en los compartimentos líquidos. El mantenimiento de la concentración del bicarbonato se

debe a la disminución en la tasa de reabsorción renal secundaria al decremento de la secreción de H^+ inducida por la hipocapnia celular tubular. De esta manera, el pH es restaurado hacia valores normales a expensas de una baja concentración sérica de bicarbonato.

El intervalo de compensación para la alcalosis respiratoria crónica se calcula de la siguiente manera (Figura 19.20):

HCO_3^- esperado = por cada 10 mmHg de disminución de pCO_2 , el bicarbonato disminuye 5 meq/l.

Alcalosis respiratoria mixta

La identificación de otras alteraciones del EAB agregadas a la alcalosis respiratoria depende en forma directa del valor de bicarbonato sérico. Los rangos de compensación son distintos en la alcalosis respiratoria aguda y crónica. En la alcalosis respiratoria aguda, cada decremento de 10 mmHg disminuye la concentración sérica de HCO_3^- en 3 mEq/l con límite de compensación entre 12 a 20 mEq/l. En la alcalosis respiratoria crónica los valores de HCO_3^- disminuyen 5 mEq/l por cada 10 mmHg de descenso de pCO_2 con límite de compensación entre 12 a 15 mEq/l. Al igual

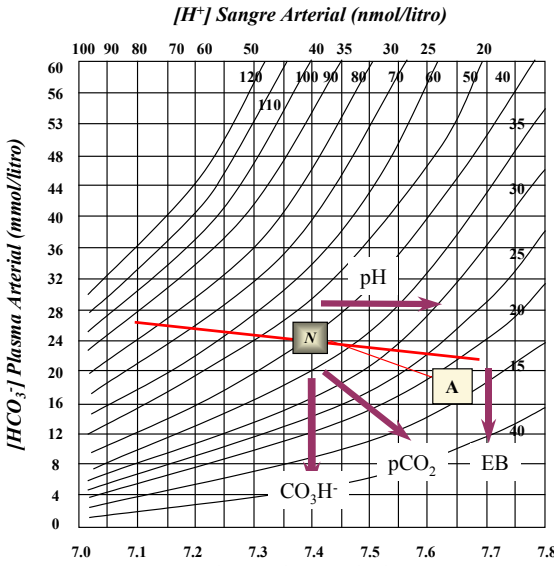
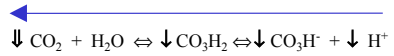


Figura 19.20: Datos analíticos de una alcalosis respiratoria crónica



Parámetros de laboratorio

$\text{pH} = \uparrow$

$\text{pCO}_2 = \downarrow$

$\text{HCO}_3^- = \downarrow$

$\text{EB} = \downarrow$

$\text{HCO}_3^- \text{ r} = \text{HCO}_3^- \text{ e}$

Banda de compensación

Por cada 10 mmHg que disminuye la pCO_2 el CO_3H^- disminuye en 5 mEq/l

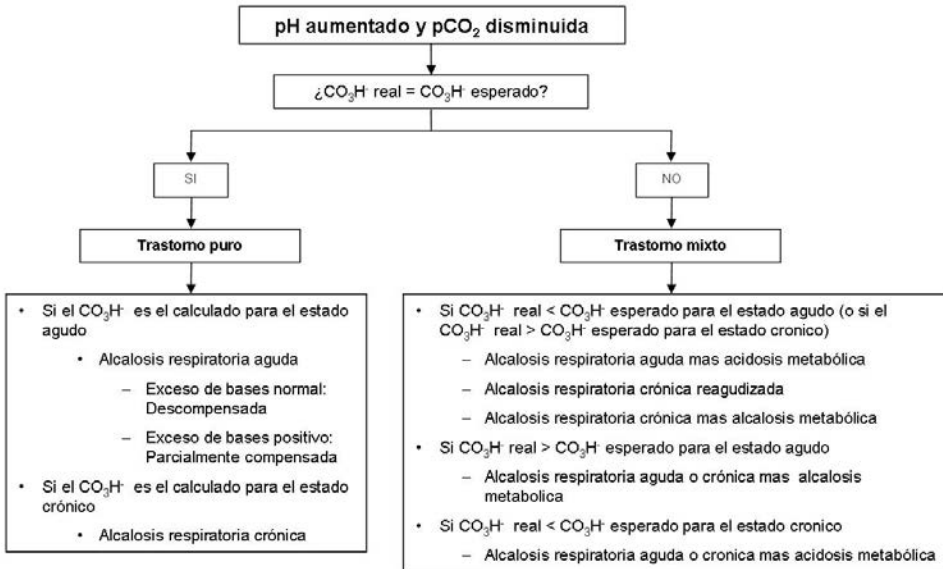


Figura 19.21: Evaluación de la alcalosis respiratoria en base a la respuesta secundaria o de compensación para diagnóstico de trastorno simple o mixto (gráfico original del autor).

que en la aguda, valores por fuera de este rango indican un trastorno metabólico sobreañadido (Figura 19.21)

Las respuestas secundarias o compensatorias poseen límites, es decir que el análisis des-

cripto hasta este punto es válido con valores de HCO_3^- superiores de 12 mEq/l para el estado agudo y crónico (Tabla 19.4).

Luego de verificar los valores sanguíneos del EAB se puede realizar una primera aproxima-

Tabla 19.4: Datos pertenecientes a la alcalosis respiratoria

Trastorno primario	Defecto primario	Respuesta compensatoria	Rangos de compensación	Límites de rangos de compensación
Alcalosis respiratoria	$\downarrow p\text{CO}_2$	\downarrow Reabsorción renal de CO_3H^-	<p>Aguda $\Delta[\text{CO}_3\text{H}^-] = \downarrow 3 \text{ mEq/L}$ por cada 10 mmHg que $\downarrow p\text{CO}_2$</p> <p>Crónica $\Delta[\text{CO}_3\text{H}^-] = \downarrow 5 - 4 \text{ mEq/L}$ por cada 10 mmHg que $\downarrow p\text{CO}_2$</p>	<p>Aguda $[\text{CO}_3\text{H}^-] = 12-20 \text{ mEq/L}$</p> <p>Crónica $[\text{CO}_3\text{H}^-] = 12-15 \text{ mEq/L}$</p>

mación diagnóstica para establecer el trastorno ácido – base inicial.

Una conveniente aproximación es el mapa ácido-básico o diagrama de Davenport el cual define con un 95% de límites de confianza los trastornos simples del equilibrio ácido-base (figura 22). Si los valores caen dentro de las áreas sombreadas la presunción es que un trastorno ácido base simple está presente y un tentativo diagnóstico puede ser llevado a cabo. Los valores que caen fuera de las áreas mencionadas implican la existencia de trastornos ácido-básicos mixtos.

El hallazgo de valores obtenidos que se

encuentren dentro de un área sombreada no significa invariablemente la presencia de un trastorno del EAB simple. Por ejemplo, la superposición de tres desórdenes (trastorno triple) puede resultar en valores que se ubiquen en una determinada zona donde supuestamente se haría el diagnóstico de un trastorno simple. Similarmente, valores normales de un estado ácido-base no descartan la posibilidad de trastornos simultáneos cuyas modificaciones en los valores analíticos sean proporcionales y opuestos. La estimación de los valores de bicarbonato y/o $p\text{CO}_2$ esperados ayuda a resolver esta limitación.

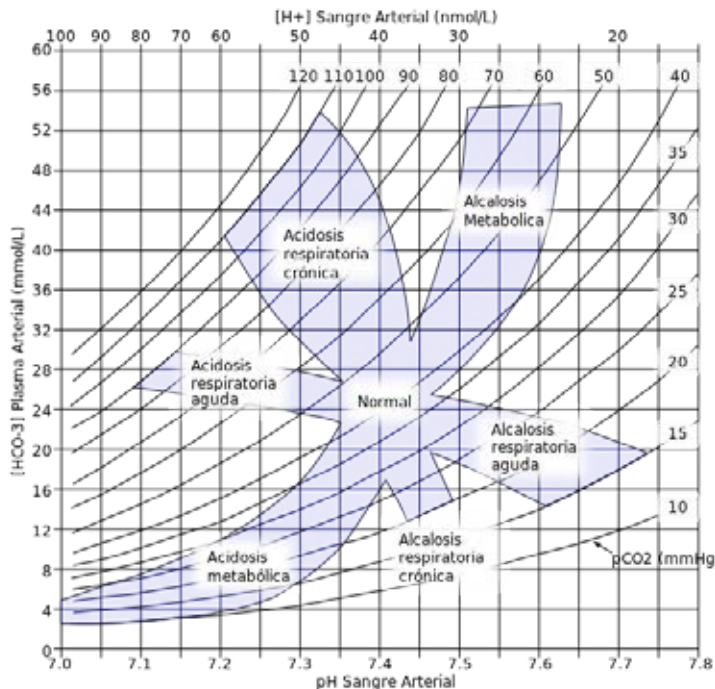


Figura 19.22: Diagrama de Davenport utilizado para el diagnóstico inicial de los trastornos del equilibrio ácido-base puros y mixtos

Así, el enfoque fisiológico reconoce cuatro desórdenes ácido-base principales: acidosis metabólica, acidosis respiratoria, alcalosis metabólica y alcalosis respiratoria.

Los desórdenes metabólicos son expresados como cambios primarios en la concentración sérica de CO_3H^- , en tanto que los trastornos respiratorios se encuentran expresados como cambios primarios en la pCO_2 . Cada uno de estos cambios referidos genera una respuesta secundaria en el otro componente tendiente a minimizar las variaciones del pH. Esta respuesta secundaria, denominada compensatoria, ha sido cuantificada tanto en animales como en humanos. La ausencia de esta respuesta secundaria denota la coexistencia de un trastorno del EAB simple adicional. La utilización de soporte ventilatorio en pacientes críticos puede alterar o evitar la expresión de cambios secundarios en la pCO_2 en respuesta a alteraciones metabólicas del EAB. La presencia simultánea de dos o más trastornos del EAB simples define la existencia de un trastorno mixto.

La evaluación del componente metabólico es complementada por la evaluación del anión gap (AG).

Anión gap

Los disturbios metabólicos del EAB pueden ser analizados por las variaciones en los iones fuertes y débiles. Estos iones pueden ser medidos en forma rutinaria (ej, cloro), o no (ej, cetonas). Los iones que no son dosados habitualmente se denominan “aniones no medibles”. Hasta hace poco tiempo, el lactato era dificultoso de ser medido y en la actualidad todavía persiste cierta dificultad para dosar ciertos iones, tales como el sulfato. Por estos motivos, la literatura disponible en la actualidad contiene una confusa información respecto de los iones no medibles, usualmente aniones, y las respectivas técnicas. Entre estas técnicas, el anión gap (AG) es la más consistente. El cálculo del AG se basa en el principio de la electroneutralidad que postula que la totalidad de cargas positivas es igual a la totalidad de cargas negativas en un sistema dado. De esta manera:

$$([\text{total de cationes}] - [\text{total de aniones}]) =$$

$$([\text{cationes medidos}] + [\text{cationes no medidos}] - [\text{aniones medidos}] + [\text{aniones no medidos}]) = 0$$

Esta fórmula puede ser reordenada de la siguiente manera:

$$([\text{cationes medidos}] - [\text{aniones medidos}]) = ([\text{aniones no medidos}] - [\text{cationes no medidos}]) = \text{AG}$$

A fines prácticos, el AG es estimado por la diferencia entre la concentración de los cationes (Na^+ y K^+) y aniones (Cl^- y HCO_3^-) usualmente medibles. Así, la fórmula práctica puede establecerse como sigue:

$$\text{AG} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

El potasio es a veces omitido del cálculo debido a su baja y estrecha concentración plasmática.

El valor normal del anión gap es 12 ± 4 mEq/l si es incluido el potasio y 8 ± 4 mEq/l en caso de no incluirlo.

Normalmente, esta diferencia o gap está constituida por dos componentes: 1) un componente mayor representado por las cargas de la albúmina (A^-) y, en menor grado, del fosfato y 2) un componente menor representado por los iones fuertes tales como el sulfato y lactato, los cuales aportan normalmente una carga eléctrica menor a 2 mEq/l. Sin embargo, existen también cationes no medidos tales como el Ca^{2+} y Mg^{2+} , los cuales tienden a compensar los efectos del lactato y sulfato. Las proteínas plasmáticas diferentes a la albúmina pueden encontrarse cargadas tanto positiva como negativamente pero tienen prácticamente una neutralidad eléctrica, excepto en raros casos de paraproteinemias.

De esta manera, el AG estima la presencia de aniones no medibles a partir de la estimación de las concentraciones de iones medibles.

Las modificaciones del AG puede entonces ser consecuencia de cuatro situaciones diferentes. La disminución de cationes no medibles y el aumento de aniones no medibles incrementan el valor del AG. El incremento de cationes no medibles y la disminución de aniones no

medibles disminuyen el valor del AG (Tabla 19.5).

Existen algunos inconvenientes con el uso del AG. Uno de ellos es que el valor normal es establecido asumiendo una concentración normal de albúmina y fosfato, elementos que se encuentran groseramente alterados en pacientes críticos. Esto conduce a un “rango normal” diferente para estos pacientes. Más aún, debido a que estos aniones no son aniones fuertes, sus cargas se verán alteradas por cambios en el pH. Por estos motivos algunos autores han corregido el AG (AGc) incluyendo en la fórmula la concentración de albúmina y fosfato. Cada g/dl de albúmina posee una carga de 2.8 mEq/l a pH 7.4 (2.3 mEq/l a pH 7.0 y 3.0 mEq a pH 7.6) y cada g/dl de fosfato posee una carga de 0.59 mEq/l a pH 7.4 (0.55 mEq/l a pH 7.0 y 0.61 mEq/l a pH 7.6). Así, el anión gap corregido es calculado de la siguiente manera:

$$AGc = ([Na^+ + K^+] - [Cl^- + HCO_3^-]) - (2 [albúmina (g/dl)] + 0.5 [fosfato (mg/dl)])$$

6

$$AGc = [(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)] - (0.2 [albúmina (g/l)] + 1.5 [fosfato (mmol/l)])$$

Cambios del pH sanguíneo ocasionan modificaciones direccionales en la carga aniónica de la albúmina plasmática y así del AG, los cuales son frecuentemente ignorados en la práctica clínica. La carga aniónica de la albúmina plasmática decrece 1.5 mEq/l cuando el pH sanguíneo disminuye de 7.40 a 7.10.

Por estos motivos, es necesario también considerar la corrección del AG en base al pH sanguíneo presente. En la Tabla 19.6 se especifican las correcciones del AG en base a la concentración de albúmina (ya considerada en la fórmula previa), concentración de proteínas

Tabla 19.5: Causas de modificaciones del anión gap

Disminución del anión GAP	Aumento del anión GAP
Incremento de cationes no medibles <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, Li^+ • Aumento de IgG 	Disminución de cationes no medibles <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}
Disminución de aniones no medibles <ul style="list-style-type: none"> • Hipoalbuminemia • Alcalosis 	Aumento de aniones no medibles <ul style="list-style-type: none"> • Hiperalbuminemia • Acidosis • Aumento aniones inorgánicos (fosfato, sulfato) • Aumento aniones orgánicos (lactato, cetonas, urémicos) • Administración de aniones (salicilatos, metanol, paraldehído, etilenglicol) • Aniones no identificables (toxinas, urémicos, estados hiperosmolares no cetósicos, insuficiencia renal aguda mioglobinúrica)

Tabla 19.6: Variables que modifican el valor del gap. Se incluye la concentración total de proteínas, concentración de albúmina y pH.

Corrección del anión Gap en base a pH y proteinemia				
Por cada g/dl de	albúmina (normal 4 g/dl)	en	exceso se suman	2 puntos al anión GAP normal
	proteínas (normal 6,5 g/dl)		déficit se restan	
Con pH	7.20 a 7.30	se restan	1 punto	al anión GAP normal
	7.10 a 7.20		2 puntos	
	< 7.10		3 puntos	
	7.50	se suman	3 puntos	
	7.60		4 puntos	
	7.70		5 puntos	

totales y pH sanguíneo.

El cálculo del AG con estas consideraciones debería aproximarse a cero. La utilización del AG corregido para examinar la presencia de aniones no medibles en pacientes críticos mejora la precisión, desde un 33% con el uso del AG normal, hasta un 96%. Esta técnica debería ser utilizada sólo cuando el pH se encuentra por debajo de 7.35. El objetivo del AG es la detección de aniones no medidos (como ser cetonas, salicilatos, etc.) y el AG corregido no considera anomalías presentes de otros iones medidos tales como el Mg^{2+} o el Ca^{2+} y la corrección para albúmina y fosfato es sólo una aproximación.

Para ser más exacto se debería calcular el AG de iones fuertes (SIG, del inglés "strong ion gap") de la siguiente manera:

$$SIG = ([Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}] - [Cl^- + lactato^-]) - (2.46 \times 10^{-8} \times P_{CO_2} / 10^{-pH} + [albúmina (g/dl)] \times [0.123 \times pH - 0.631] + [PO_4^- (mmol/l) \times (pH - 0.469)])$$

Todos los iones fuertes deben ser expresados en mEq/l y solo son consideradas las porciones ionizadas del Mg^{2+} y Ca^{2+} (para convertir el Mg^{2+} total a ionizado, multiplicar por 0.7). El lactato no está considerado en esta fórmula como anión no medible. El SIG también representa la carga de aniones anormales presentes en plasma y matemáticamente es igual al delta anión gap (ΔAG). El valor de la SIG es bastante bajo en virtud que, con esta fórmula, los aniones no medibles poseen una muy baja concentración. Sin embargo se han detectado elevaciones en la SIG, en especial en pacientes críticos, incluso en ausencia aparente de alteraciones del EAB.

Curiosamente existe alguna diferencia respecto a valores de la SIG en pacientes críticos de diferentes países; en EEUU, Holanda y Tailandia, la SIG posee un valor cercano a 5 mEq/l, en tanto que en Inglaterra y Australia reportaron valores de 8 mEq/l. Esta diferencia puede recaer en el uso de poligelinas, en estos últimos países, que constituyen una fuente exógena de iones no medibles. En forma interesante, estudios previos que fallaron en hallar una relación

entre la SIG y mortalidad fueron llevados a cabo en países que usaban gelatinas como base fundamental en la resucitación con fluidos, en tanto que estudios que no utilizaban gelatinas hallaron una correlación positiva entre el SIG y la mortalidad. Incluso Kaplan y Kellum reportaron que la SIG pre-resucitación predice la mortalidad en pacientes críticos mejor que el pH, lactato e incluso scores de severidad de injuria.

Secuencia interpretativa de las alteraciones del EAB según el método fisiológico o descriptivo

Cuando se analiza un estado ácido base se debe seguir una secuencia lógica a fin de facilitar su interpretación:

1. **¿Estamos frente a una acidosis o alcalosis?** El valor de pH nos dará la respuesta inicial.

2. **¿Se trata de un trastorno metabólico o respiratorio?** En primera instancia el bicarbonato y la pCO_2 pueden orientarnos hacia la causa, aunque solo en forma aproximada. Se deberán tener en cuenta otras variables y el cuadro clínico del paciente.

Como primera aproximación podemos establecer que:

- pH bajo con bicarbonato bajo: acidosis metabólica
- pH bajo con bicarbonato alto: acidosis respiratoria
- pH alto con bicarbonato bajo: alcalosis respiratoria
- pH alto con bicarbonato alto: alcalosis metabólica

3. **¿Es un trastorno descompensado o compensado?** En los trastornos de origen metabólico la compensación se manifiesta por modificaciones de la pCO_2 ; disminuye en las compensaciones de las acidosis y aumenta en las compensaciones de las alcalosis. En los trastornos de origen respiratorio la compensación se refleja en las modificaciones de las concentraciones séricas de bicarbonato aumentando en las compensaciones de las acidosis y disminuyendo en las compensaciones de las alcalosis.

Las variaciones esperadas del HCO_3^- y de

la $p\text{CO}_2$ durante las compensaciones pueden ser predichos a través de las fórmulas especificadas.

4. **¿Es un trastorno puro o mixto?** El análisis de la variación entre los valores esperados del bicarbonato y $p\text{CO}_2$ respecto a los reales obtenidos del paciente para una compensación determinada nos dará la respuesta. Cuando la variación esperada es igual a la real estamos en presencia de un trastorno puro. Cuando se observa una disparidad entre el valor calculado con el valor real estableceremos el diagnóstico de un trastorno mixto. Para determinar si un trastorno metabólico está siendo compensado por un componente respiratorio debemos utilizar la $p\text{CO}_2$ esperada. Para determinar si un trastorno respiratorio está siendo compensado debemos utilizar el HCO_3^- esperado siendo también un elemento de gran utilidad en el diagnóstico de trastornos respiratorios agudos y crónicos.

Ventajas y desventajas del método fisiológico

El método fisiológico considera que el EAB está determinado por el balance neto de H^+ (influjos menos eflujos) y por los principales buffers corporales. El comportamiento químico de los ácidos y las bases se encuentra relacionado a las respuestas secundarias derivadas empíricamente de los cambios primarios de la $p\text{CO}_2$ o del HCO_3^- plasmáticos. Este método es simple en lo que respecta a la colección de datos y aplicación clínica. El analizador de gases sanguíneos estándar mide el pH y la $p\text{CO}_2$, de los cuales se calcula el valor de HCO_3^- plasmático. La comparación de la concentración plasmática de HCO_3^- con la $p\text{CO}_2$, valida el cálculo de esta variable. La mayoría de los desórdenes del EAB son reconocidos primariamente a partir de anomalías en la $p\text{CO}_2$. Aunque la $p\text{CO}_2$ es universalmente considerada como un índice apropiado del componente respiratorio, la concentración sérica de HCO_3^- ha sido vista como un indicador inapropiado del componente metabólico. Algunas justificaciones incluyen la falta de independencia de la concentración plasmática de HCO_3^- del componente

respiratorio y de la falta de cuantificación de bases diferentes al HCO_3^- . Respecto al primer tópico, la concentración sérica de HCO_3^- es ciertamente afectada por cambios en la $p\text{CO}_2$ y viceversa, debido a que el HCO_3^- y el H_2CO_3 son miembros constitutivos de un par buffer simple. Asimismo, cambios sostenidos en la $p\text{CO}_2$ afectan sustancialmente el mecanismo de acidificación renal, disminuyendo así el HCO_3^- plasmático en la hipocapnia crónica e incrementándolo en la hipercapnia crónica. Contrariamente, cambios en la concentración de HCO_3^- modifica la ventilación alveolar resultando en cambios de la $p\text{CO}_2$. No obstante, la interdependencia entre la $p\text{CO}_2$ y el HCO_3^- no debilita el rigor del abordaje fisiológico, debido a que la respuesta secundaria de una variable en respuesta a otra ha sido cuantificada para cada desorden.

En lo que respecta a la falta de cuantificación de las bases buffers no bicarbonato, dicho aspecto no invalida el diagnóstico, ya que la concentración sérica de HCO_3^- también refleja el estado de otros componentes buffers. Tampoco afecta el manejo del paciente debido a que el espacio aparente de distribución del HCO_3^- utilizado para estimar el reemplazo de álcalis o ácidos incorpora la contribución de las bases buffers no bicarbonato. Las alteraciones en el EAB resultan en cambios en el espacio de distribución aparente del HCO_3^- que ha sido definido experimentalmente y teniendo en cuenta la participación de las bases buffers no bicarbonato.

Interpretación semicuantitativa ó por exceso de bases

La interpretación del EAB mediante el método semicuantitativo se centraliza en el balance de la concentración de H^+ , al igual que en el método fisiológico. Las tres variables relevantes de este método son el pH, la $p\text{CO}_2$ y el exceso de base (EB). El EB fue introducido para reemplazar al bicarbonato y para evaluar el componente metabólico en forma independiente del componente respiratorio.

Exceso de bases

La suma de todas las bases con poder amortiguador acorde a su comportamiento físico-químico

mico se conocen como bases buffer totales (BBT) y pueden ser divididas en dos grandes grupos: a) aquellas que pueden transformarse al estado gaseoso, cuyo único representante en el organismo lo constituye el bicarbonato, y b) aquellas que permanecen disueltas sin posibilidad de pasar al estado gaseoso. Las bases del primer grupo se denominan indistintamente bases buffers bicarbonato (BBB), volátiles o no fijas y las del segundo grupo bases buffers no bicarbonato (BBnB), fijas o no volátiles, representadas en su totalidad como Buff.

Las condiciones en las que se miden la concentración de las bases pueden variar. La concentración plasmática de bicarbonato ($[\text{HCO}_3^-]_p$) de 24 mmol/litro, la presión de dióxido de carbono arterial ($p\text{CO}_2_a$) igual a 40 mmHg y el pH igual a 7.4 se conocen como condiciones estándar. Cuando las BBT se miden bajo estas condiciones de denominan bases buffers normales (BBN).

Cuando tal dosaje se realiza con, al menos, una de las tres variables fuera del valor recientemente establecido de denominan bases buffers reales (BBR). La diferencia entre las bases buffers normales y las bases buffers reales da origen al **exceso de bases** cuyo valor normal es de 0 ± 2 meq/litro (+2 a -2 meq/litro). Cuando las BBT son medidas fuera de las condiciones estándar no necesariamente son patológicas ya que tanto el pH como el bicarbonato y la $p\text{CO}_2$ poseen un rango de variabilidad normal; por ejemplo si las BBT son medidas con un pH = 7.38, con una $p\text{CO}_2 = 36$ mmHg y una $[\text{HCO}_3^-]_p = 25$ mmol/l se alejarán de las condiciones estándar y serán denominadas BBR pero no serán patológicas. Este análisis explica el rango normal del exceso de bases.

Esta conceptualización tradicional del EB ha sido modificada varios años atrás. A partir de la década del 40, diversos investigadores han reconocido las limitaciones del abordaje puramente descriptivo de la fisiología del EAB. Una de las obvias limitaciones es que la concentración plasmática de HCO_3^- , si bien útil en determinar la dirección y consecuentemente el tipo de anormalidad ácido-base (como fue analizado anteriormente), no es capaz de cuantificar la carga de ácido o base

que ha sido agregada al plasma a menos que la $p\text{CO}_2$ permanezca sin cambios. Esta observación impulsó el desarrollo de herramientas para estandarizar el bicarbonato o cuantificar el componente metabólico de un disturbio del EAB. En 1948 Singer y Hasting, propusieron el término de “base buffer” para definir la suma del HCO_3^- y los ácidos débiles no volátiles. Así, un cambio en la base buffer corresponde a cambios en el componente metabólico.

Los métodos para calcular cambios en la base buffer fueron posteriormente redefinidos para originar la metodología del exceso de base. Así, el EB es definido como *la cantidad de ácido o base que debe ser agregada a un litro de sangre entera in vitro con $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg para alcanzar un valor de pH de 7.4.*

Durante la titulación de la sangre *in vitro*, cualquier incremento en la concentración sérica de HCO_3^- inducida por incrementos en la $p\text{CO}_2$ es balanceado por una disminución de la carga aniónica de las BBnB, principalmente de la hemoglobina, ocasionada por la unión de los H^+ provenientes de la disociación del H_2CO_3 . Así el EB permanece sin modificación. La disminución de la $p\text{CO}_2$ *in vitro* ocasiona lo contrario a lo descripto.

La fórmula más utilizada para calcular el EB es la propuesta por Van Slyke:

$$\text{EB} = (\text{HCO}_3^- - 24.4 + [2.3 \times \text{Hb} + 7.7] \times [\text{pH} - 7.4]) \times (1 - 0.023 \times \text{Hb})$$

donde el HCO_3^- y la hemoglobina (Hb) deben ser expresados en mmol/l.

Sin embargo, existe una gran variabilidad en las ecuaciones utilizadas para el cálculo del EB. Por ejemplo, algunos dispositivos comercialmente disponibles para la determinación del EAB de una muestra sanguínea utilizan una ecuación de 14 variables.

Este sistema tal como fue descripto, no puede aplicarse *in vivo* ya que cambios en la frecuencia respiratoria, y por ende en la $p\text{CO}_2$, sí modifica el EB. La hipoventilación conduce a un incremento en la $p\text{CO}_2$ y, por desplazamiento de la reacción de hidratación del CO_2 hacia la formación de HCO_3^- e H^+ , se genera un incremento en la concentración sérica de

HCO_3^- . Dicho incremento crea un gradiente de concentración entre el plasma y el intersticio, por lo cual el HCO_3^- es transportado, principalmente por gradiente químico, desde el plasma hacia el intersticio. Esto conduce a un EB negativo. En caso de hiperventilación, mediante la generación de hipocapnia, sucede lo opuesto a lo descrito y el EB es positivo.

Este efecto es debido al equilibrio alcanzado en todo el LEC (sangre entera más compartimento intersticial). Por dicho motivo, la ecuación del EB fue estandarizada para mejorar la confiabilidad *in vivo*. El término exceso de base estandarizada (EBE) ha sido dado a esta variable, la cual cuantifica con mayor precisión el componente metabólico del EAB *in vivo*. Así, la ecuación para el EBE es la siguiente:

$$\text{EBE} = 0.9287 \times (\text{HCO}_3^- - 24.4 + 14.83 \times [\text{pH} - 7.4])$$

Sin embargo, esta ecuación no remueve totalmente el efecto de la pCO_2 sobre el HCO_3^- (Figura 19.23).

Además, tampoco asume una concentración de ácidos débiles (A_{TOT}) normal. Cuando la albúmina o el fosfato se encuentran disminuidos (hallazgos muy comunes en el paciente crítico) sumando mayor inestabilidad en la confiabilidad de la fórmula. Así, se desarrolló un modelo multicompartmental utilizando técnicas cuantitativas y se sugirió una correc-

ción para el EBE que resultó en una fórmula mucho más cercana a los datos experimentales obtenidos en seres humanos:

$$\text{EBE corregida} = (\text{HCO}_3^- - 24.4) + ([8.3 \times \text{albúmina} \times 0.15] + [0.29 \times \text{fosfato} \times 0.32]) \times (\text{pH} - 7.4)$$

donde la albúmina debe ser expresada en g/dl y el fosfato en mg/dl.

Las técnicas previamente desarrolladas para analizar los parámetros que describen el EAB en compartimentos simples, han sido extendidas a modelos multicompartmentales. Las ecuaciones para estos últimos han demostrado poseer las mismas interrelaciones matemáticas de los compartimentos simples. También ha sido demostrado que la forma multicompartmental de la ecuación de Van Slyke está relacionada, en general, con la ecuación simple de Van Slyke y que con el modelo multicompartmental cuantitativo se encuentra en el mismo contexto que el método del EB. En este sentido el EBE puede ser visto como la cantidad de ácido o base fuerte requerido para restaurar la SID a valores basales, en el cual el pH es 7.4 y la pCO_2 de 40 mmHg. Datos experimentales ya han confirmado esta relación en la que el cambio de EBE es esencialmente igual al cambio en la SID a través del árbol vascular (cuando no existen cambios en la A_{TOT}). Si la A_{TOT} varía, entonces el EBE cuantifica la carga de ácido o base fuerte requerida para cambiar la SID a un nuevo punto de equilibrio en el cual el pH es 7.4 y la pCO_2 de 40 mmHg. Esta relación entre el EBE y la SID es lógica. El término SID, acuñado por Stewart, se refiere a la diferencia absoluta entre los aniones y cationes disociados en forma prácticamente completa. En base al principio de electroneutralidad, esta diferencia es balanceada por los ácidos débiles (con poca tendencia a la disociación) y el CO_2 , de modo tal que la SID puede ser definida tanto en término de iones fuertes como en términos de ácidos débiles y del CO_2 . Así, la SID definida en términos de ácidos débiles y del CO_2 , denominada SID efectiva (véase más adelante), es idéntica al término "base buffer" acuñado por Singer y Hastings alrededor de 60 años atrás. Consecuentemente,

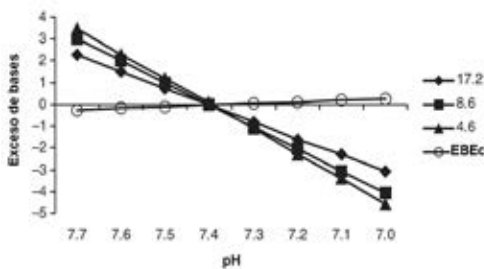


Figura 19.23: Curva de titulación del dióxido de carbono. Simulación computada de la curva de titulación plasmática de CO_2 *in vivo* en humanos utilizando la fórmula de Van Slyke y varios niveles de A_{TOT} (total de ácidos débiles) desde cifras normales (17.2) hasta el 25% de lo normal. Se muestra asimismo la titulación de la curva utilizando el exceso de base estándar corregido según el A_{TOT} .

cambios en el EBE también representan cambios en la SID.

El método basado en el EB reconoce cuatro disturbios ácido-base, al igual que el método tradicional o fisiológico (acidosis metabólica, alcalosis metabólica, acidosis respiratoria y alcalosis respiratoria). Los desórdenes metabólicos son definidos como cambios primarios en el EB o EBE, mientras que las alteraciones respiratorias son interpretadas como secundarias a modificaciones primarias en la $p\text{CO}_2$.

Asimismo, este método permite la cuantificación de las respuestas secundarias a los cambios primarios de EBE y $p\text{CO}_2$. La evaluación del EBE es complementada con el análisis del AG (variable compartida con el método tradicional).

Ventajas y desventajas del método semicuantitativo

Este método posee numerosas ventajas. Postula al EBE como una forma de medida de la contribución de todos los buffers extracelulares frente a una carga metabólica ácida o alcalina independientemente del patrón respiratorio; simplifica la estimación del reemplazo ácido o alcalino; une la química de los ácidos y bases con la respuesta secundaria anticipada. Además es relativamente simple de utilizar y usa un autoanalizador de gases sanguíneos para informar las tres variables relevantes.

Las desventajas de este método radica en la falta de inclusión de los buffers intracelulares y la presunción de una relación compartimento intravascular: compartimento intersticial de 1:4 constante, relación que disminuye en pacientes con estados edematosos. Otra desventaja es que la independencia del EBE del componente respiratorio se encuentra limitada por la hipercapnia e hipocapnia aguda. Cambios crónicos en la $p\text{CO}_2$ ocasionan cambios paralelos en el EBE alterando la acidificación renal.

Secuencia interpretativa de las alteraciones del EAB según el método semicuantitativo

La principal diferencia en la interpretación de las alteraciones del EAB con éste método respecto al fisiológico o descriptivo es el uso del EB en reemplazo de la concentración plasmática de HCO_3^- para evaluar el componente

metabólico. La secuencia de interpretación es la misma que la utilizada en el método tradicional (véase dicha sección para mayor detalle).

Interpretación por método cuantitativo, físico-químico ó de Stewart

El método cuantitativo, físico-químico o método de Stewart difiere fundamentalmente de los dos métodos anteriores en que considera que la concentración de H^+ en los organismos vivos reflejan cambios en la disociación del agua inducida por la presencia de iones fuertes (aquellos completamente disociados a pH fisiológico).

Basado en el principio de conservación de masas, la ley de electroneutralidad y la constante de disociación de los electrolitos débiles parcialmente disociados, Stewart analizó la disociación del agua *in vitro*, su interacción con los solutos disueltos en una solución incluidos los ácidos débiles normalmente presentes en plasma y los efectos de la adición de CO_2 . Concluyó que la disociación del agua y, así la concentración de H^+ , se encuentra determinada por el interjuego de tres variables definidas como independientes. Estas tres variables son la diferencia de los iones fuertes o *strong ion difference* (SID), la brecha o gap de los iones fuertes o *strong ion gap* (SIG) y la concentración total de ácidos débiles (A_{TOT}).

El principal sustento del abordaje de Stewart es el concepto de la existencia de variables independientes y dependientes en el EAB. Stewart define a las variables independientes como aquellas que pueden ser directamente alteradas desde el exterior del sistema sin afectar a ninguna de las otras presentes. Las variables dependientes son aquellas cuyos valores representan la reacción del sistema en forma secundaria a modificaciones de las variables independientes. Las variables independientes se encuentran constituidas por la $[\text{H}^+]$ y por la $[\text{HCO}_3^-]$ y sus valores se encuentran determinados exclusivamente por las tres variables independientes. El bicarbonato, en este método, es visto como un variable irrelevante del EAB que simplemente contribuye a llenar la diferencia entre los cationes fuertes y aniones fuertes.

Del análisis efectuado, Stewart derivó una fórmula polinómica de cuarto orden para es-

timar la concentración de H^+ en un compartimento líquido que contenga HCO_3^- y CO_2 :

$$[H^+]^4 + [H^+]^3(K_a[SID]) = [H^+]^2\{K_a([SID] - [A_{TOT}]) - (K_1 \times S \times pCO_2 + K_w)\} - [H^+](K_a(K_1 \times S \times pCO_2 + K_w) + K_a \times K_3 \times K_1 \times S \times pCO_2) = 0$$

donde SID es la diferencia de cationes y aniones fuertes y A_{TOT} refleja la concentración total de ácidos débiles en una solución.

Diferencia de iones fuertes (SID)

Prácticamente todas las soluciones biológicas están compuestas por agua y son alcalinas (salvo algunas excepciones); es decir, la concentración de OH^- es mayor que la de H^+ . Si bien el agua pura es una fuente inmensa de H^+ , sólo una muy pequeña fracción de moléculas se encuentra disociada. En el agua pura a $25^\circ C$ se disocia 1×10^{-7} moléculas de agua por litro, originando 1×10^{-7} moléculas de OH^- y 1×10^{-7} moléculas de H^+ . Esta disociación es estimada por la constante de disociación del agua (K_w). Aplicando entonces el logaritmo negativo a la concentración de H^+ , resulta que el pH del agua en las condiciones mencionadas es 7.

$$[H^+] \times [OH^-] = K_w$$

Las soluciones biológicas al ser agregadas al agua, presentan determinadas sustancias que poseen fuerzas electroquímicas que influyen en su disociación. Así, tales soluciones se encuentran compuestas por múltiples sustancias cargadas positivamente (cationes) y sustancias cargadas negativamente (aniones). Algunos iones se encuentran prácticamente disociados en forma completa, como el Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , Mg^{++} . Estos iones fueron denominados por Stewart "iones fuertes" (en alusión a su disociación prácticamente completa), diferenciándolos así de los iones poco disociados (fósforo, bicarbonato, etc.) a los que denominó "iones débiles". El lactato, al estar prácticamente disociado, es considerado también un ión fuerte.

Sobre la base de la definición de Stewart, tanto el H^+ como el HCO_3^- son variables dependientes cuyas concentraciones se encuentran determinadas por las tres variables independientes: SID, pCO_2 y A_{TOT} . En el abordaje

de Stewart, similar al abordaje tradicional, los trastornos respiratorios son debidos a alteraciones primarias en la pCO_2 . Sin embargo, los trastornos metabólicos son debidos a alteraciones primarias de la SID o de la A_{TOT} y no por modificaciones primarias del HCO_3^- .

Basado en la ley de electroneutralidad, la cantidad de cargas positivas debe ser igual a la cantidad de cargas negativas en una solución biológica dada:

$$([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-] + [lactato + otros iones fuertes]) - ([HCO_3^-] + [A^-]) = 0$$

donde A^- se encuentra representado por la albúmina y fosfato (en plasma) como también la hemoglobina (en sangre entera)

Esta fórmula puede reordenarse de la siguiente manera:

$$([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-] + [lactato] + [otros iones fuertes]) = ([HCO_3^-] + [A^-])$$

Consecuentemente,

$$SID = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - ([Cl^-] + [lactato] + [otros iones fuertes]) = ([HCO_3^-] + [A^-])$$

Bajo condiciones normales, la concentración de lactato y otros iones fuertes es muy baja y pueden ser ignorados. La fórmula simplificada es entonces:

$$SID = [Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}] - [Cl^-] = ([HCO_3^-] + [A^-])$$

Así, la SID puede ser calculada como la diferencia entre los cationes y aniones fuertes o bien, como la suma del bicarbonato y A^- , que representa las cargas totales aportadas por los buffers no bicarbonato (primariamente albúmina, fosfato y, en sangre entera, hemoglobina).

La SID es entonces, el mismo concepto que las bases buffers totales introducido por Singer y Hasting hace más de 6 décadas.

La SID calculada como la diferencia entre cationes y aniones fuertes se denomina SID

aparente (SIDa), constituyendo una estimación de la SID en condiciones fisiológicas.

$$SIDa = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - [Cl^-]$$

Su valor se encuentra entre 40 a 42 mEq/l.

Cuando un anión anormal se encuentra presente, se genera un gap entre la SID aparente y la calculada con el agregado bases bicarbonato y no bicarbonato (Figura 19.24), denominada SID efectiva (SIDE). Es importante destacar que bajo condiciones normales, la SIDa es la misma que la SIDE ya que no existen iones anormales bajo dichas condiciones.

$$SIDE = [HCO_3^-] + [A^-] = [HCO_3^-] + [albúmina] + [PO_4^{-3}]$$

$$SIDE = 12.2 \times pCO_2 \times [pCO_2/10^{-pH}] + [albúmina (g/l)] \times (0.123 \times pH - 0.631) + [PO_4^{-3} (mmol/l)] \times (0.309 \times pH - 0.469).$$

Por lo tanto, existen 2 formas clínicas de evaluar la SID del paciente, una efectiva que depende de la pCO_2 , el pH y las concentraciones de fósforo y albúmina; y una aparente

utilizando los iones fuertes mensurados habitualmente (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y Cl^-). Ambas fórmulas en condiciones fisiológicas son iguales, pero existen situaciones que presentan el agregado de iones fuertes (ej.: cetoacidosis diabética) que no modifican la SIDa (que no considera éstos ácidos) pero si la SIDE (que considera el pH en su fórmula). De este concepto nace la brecha de los iones fuertes o *Strong Ion Gap* (SIG)

$$SIG = SIDa - SIDE$$

En el estado normal, los aniones plasmáticos no medidos reflejan las cargas aportadas por los aniones o bases no bicarbonato, principalmente albúmina y fosfato. Los cationes no medidos son principalmente calcio, magnesio y, dependiendo de la fórmula utilizada, potasio. El ΔAG en condiciones basales y en estado alterado representa la carga de aniones anormales presente en el plasma. La SIG, como ya fue señalado, también representa la cantidad de aniones anormales presentes en plasma y es matemáticamente equivalente al ΔAG .

Es importante recalcar que los componen-

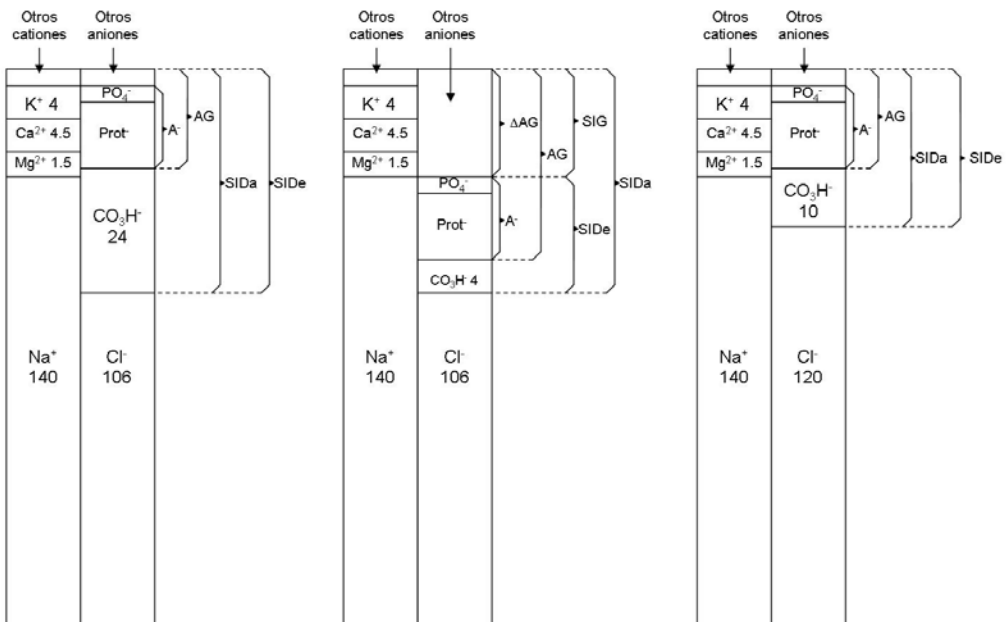
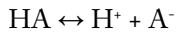


Figura 19.24: Representación gráfica de las variables utilizadas por el método fisicoquímico en la evaluación de trastornos del EAB en situación normal, en presencia de acidosis normoclorémica y ante la existencia de acidosis hiperclorémica.

tes específicos de las fórmulas de Stewart, tales como SIG y SID, están conceptual y matemáticamente relacionadas en forma muy cercana a los componentes específicos de las fórmulas tradicionales tales como bicarbonato, AG y Δ AG.

Concentración total de ácidos débiles (A_{TOT})

Los compartimentos líquidos corporales poseen diferentes concentraciones de ácidos débiles no volátiles. En el plasma estos compuestos se encuentran constituidos por la albúmina y el fosfato inorgánico. Este mismo principio se aplica al compartimento intersticial, si bien las concentraciones totales son muy pequeñas. En la sangre entera, el principal ácido débil no volátil es la hemoglobina. La ecuación general de disociación de los ácidos débiles es la siguiente:



El grupo resumido como A^- son los aniones débiles (pKa aproximado de 6.8). Es el equivalente a las bases buffer no bicarbonato del método tradicional y se encuentra representado por las cargas que aportan la albúmina y el fosfato en plasma, más la hemoglobina en sangre entera. Su valor puede ser estimado mediante la siguiente manera:

$$A^- = 2 [\text{albúmina (g/dl)}] + 0.5 [\text{fosfato (mg/dl)}]$$

A diferencia de los iones fuertes, los iones débiles en los compartimentos líquidos varían en su concentración con el pH por disociación/asociación de sus respectivas moléculas ya que su tendencia a disociarse es baja y dependiente del valor del pH. La concentración total de los ácidos débiles no volátiles es denominada A_{TOT}

$$A_{TOT} = [HA] + [A^-]$$

Si bien la $[A^-]$ varía con el pH, la A_{TOT} no, ya que incluye tanto las formas disociadas como las no disociadas, constituyendo así una variable independiente.

En la práctica clínica, el valor de la A_{TOT} puede ser estimada mediante la siguiente fórmula:

$$A_{TOT} = 2.43 \times [\text{proteínas totales (g/dl)}]$$

Secuencia interpretativa del EAB mediante el método de Stewart

Un objetivo importante para cualquier metodología de análisis del EAB es ofrecer una clasificación clínica, ante todo, útil. El análisis tradicional (descriptivo-semicuantitativo), mediante una amplia gama de observaciones sólidas, ha desarrollado una clasificación constituida por cuatro desórdenes primarios: dos trastornos metabólicos (acidosis metabólica y alcalosis metabólica) y dos trastornos respiratorios (acidosis respiratoria y alcalosis respiratoria). Los trastornos respiratorios pueden ser subdivididos según la clínica en agudos y crónicos. A su vez, la acidosis metabólica puede ser subdividida en base al AG en normoclorémica o con AG elevado e hiperclorémica o con AG normal. Esta clasificación es capaz de diagnosticar trastornos del EAB complejos.

En el método de Stewart, la clasificación de los trastornos del EAB se realiza basándose en las tres variables independientes (pCO_2 , SID y A_{TOT}) (Tabla 19.7).

Los trastornos respiratorios, al igual que el enfoque tradicional, son debidos a cambios primarios en la pCO_2 , en tanto que los trastornos metabólicos son secundarios a alteraciones en la SID o en la A_{TOT} . La SID se encuentra disminuida en la acidosis metabólica y aumentada en la alcalosis metabólica. El cálculo del SIG, permite a su vez clasificar la acidosis metabólica (Figura 19.24). En la acidosis metabólica hiperclorémica, la $SIDe$ y la $SIDa$ disminuyen igualmente, ya que el incremento de la concentración plasmática de cloro es contrabalanceado por una disminución de la concentración sérica de bicarbonato. El SIG, por lo tanto, permanece en cero o cercano a dicho valor. En la acidosis metabólica normoclorémica (AG elevado), la $SIDa$ no se modifica ya que no se modifica la concentración sérica de cloro, pero la $SIDe$ disminuye debido a la disminución del bicarbonato plasmático; consecuentemente el SIG se torna positivo. Como puede fácilmente deducirse, el SIG del método de Stewart es el equivalente al AG del método tradicional.

Tabla 19.7: Alteraciones del EAB mediante la utilización de las variables propuestas por el método cuantitativo o fisicoquímico.

Parámetro	Acidosis	Alcalosis
Respiratorio	↑ pCO ₂	↓ pCO ₂
Metabólico		
• SID anormal		
• Exceso/déficit de agua	↓ SID, ↓ [Na ⁺]	↑ SID, ↑ [Na ⁺]
• Disbalance de iones fuertes		
▪ Exceso/déficit de cloro	↓ SID, ↑ [Cl ⁻]	↑ SID, ↓ [Cl ⁻]
▪ Exceso de aniones no identificados	↓ SID, ↑ [XA]	
• A _{TOT}		
• Albúmina sérica	↑ [Albúmina]	↓ [Albúmina]
• Fosfato inorgánico	↑ [Fosfato inorgánico]	↓ [Fosfato inorgánico]

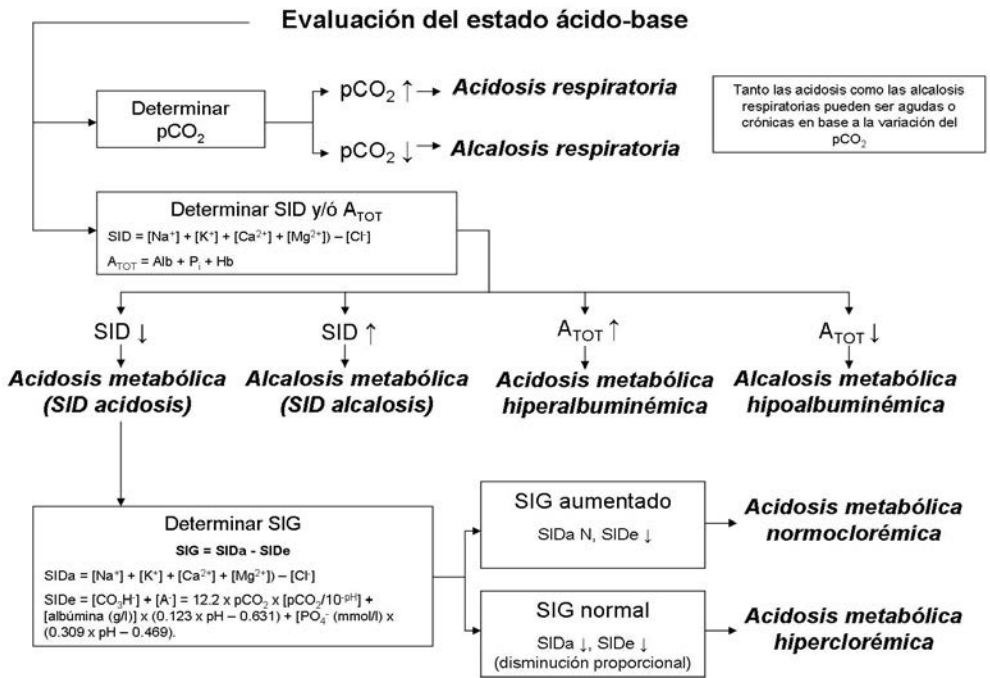


Figura 19.25: Análisis de los desequilibrios del estado ácido-base basados en el método cuantitativo de Stewart. Se describen seis trastornos básicos en base a las modificaciones de las tres variables independientes (SID, A_{TOT} y pCO₂). Disminución de la SID e incremento de la A_{TOT} denotan trastornos metabólicos. La disminución de la SID refleja la presencia de acidosis metabólica (SID acidosis) y el incremento de la SID es compatible con alcalosis metabólica (SID alcalosis). El aumento de la A_{TOT} es compatible con acidosis metabólica hiperalbuminémica, en tanto que la disminución de la A_{TOT} muestra alcalosis metabólica hipoalbuminémica. A su vez las SID acidosis puede ser subclasificada en base al SIG en hiperclorémica y normoclorémica. La interpretación de los trastornos respiratorios no difiere con el análisis del método tradicional (referirse a dicha sección). Los trastornos metabólicos son analizados a partir de la SID y de la A_{TOT}. SID: diferencia de iones fuertes, A_{TOT}: concentración total de ácidos débiles (albúmina, fosfatos inorgánicos y hemoglobina), SIG: gap de iones fuertes, SIDa: diferencia de iones fuertes aparente, SIDe: diferencia de iones fuertes efectiva.

Otra forma de clasificar los desórdenes del EAB con el método de Stewart es a través de las variaciones de la A_{TOT}. Esta variable, que

representa la totalidad de los buffer no bicarbonato, se encuentra constituida por las cargas aportadas por la albúmina, los fosfatos y otros

aniones que juegan un rol menor. Sobre la base de las variaciones de la A_{TOT} , un incremento de ésta conduciría a una acidosis metabólica hiperalbuminémica y una disminución generaría una alcalosis metabólica hipoalbuminémica (Figura 19.25).

Ventajas y desventajas del método físico-químico

El método cuantitativo provee una detallada descripción de las variables del EAB. Se ha propuesto que la complejidad requerida para el cálculo del SIG se encuentra justificada por el alto valor predictivo de riesgo de muerte en pacientes críticos comparado con el lactato, AG o EBE. Sin embargo, varios estudios no han demostrado una ventaja diagnóstica ni pronóstica de este método respecto a los otros abordajes. Comparados con el modelo descriptivo y el semicuantitativo, el modelo cuantitativo requiere un dosaje adicional de múltiples iones y un modelo matemático computarizado. La interpretación del SID es dificultoso debido a que sus dos fórmulas necesarias para calcularlo (SIDa y SIDe), poseen diferentes connotaciones. La SIDa en sí misma es algo confusa ya que las variables electrolíticas usadas para definirla difiere sustancialmente en su valor, incluso en condiciones normales. A pesar de haber postulado que el HCO_3^- es un anión irrelevante respecto al análisis del EAB, es el componente mayor de la SIDa. Comparado con la concentración de HCO_3^- y el EBE, la fiabilidad de la SIDa, SIDe y A_{TOT} es precaria debido a que su determinación requiere múltiples mediciones y cálculos incorporando varias presunciones. La clasificación de los trastornos metabólicos resulta inapropiadamente compleja ya que, a modo de ejemplo, una acidosis metabólica puede estar asociada con una SIDa normal, SIDa baja, SIG normal, SIG alto, o alta A_{TOT} . Asimismo la clasificación de las acidosis hiperalbuminémica y la alcalosis hipoalbuminémica basada en la A_{TOT} es ampliamente infundada. Contrariamente a los abordajes descriptivo y semicuantitativo que mantienen una clara distinción entre el diagnóstico y la causa, el método cuantitativo tiende a mezclarlos respecto al componente metabólico constituyendo una potencial fuente de confu-

sión. El método cuantitativo es preciso desde el punto de vista matemático pero solo anclado en la química. La precisión matemática de este método no valida la relación causa-efecto propuesta con las variables del EAB.

Correlación clínica de los tres métodos de interpretación del EAB

Los métodos descriptivo y semicuantitativo abordan los desórdenes del EAB desde el punto de vista químico y fisiopatológico en forma adecuada y simple. Contrariamente, el método cuantitativo comprende fórmulas de considerable complejidad y requiere múltiples determinaciones con soporte computarizado para llegar a los valores requeridos. El método descriptivo aporta medidas cuantitativas de las respuestas secundarias a las alteraciones primarias del EAB que han sido derivadas de estudios observacionales y experimentales en humanos. También el método por exceso de bases ofrece una adecuada cuantificación de los cambios de las variables basada en los datos obtenidos por el método descriptivo. El método cuantitativo, paradójicamente, no cuantifica los cambios secundarios a las alteraciones primarias de las variables independientes SID, A_{TOT} y pCO_2 . A pesar de la adecuación y simplicidad, el método por exceso de bases utiliza nomogramas del EAB obtenidos *in vitro* y presunciones que van en detrimento de su confiabilidad. Sólo el método fisiológico cuantifica en forma precisa los dos componentes del par constitutivo del buffer dominante en sangre, el cual se encuentra en equilibrio con los buffer corporales totales, aportando así una evaluación directa y confiable del EAB *in vivo*. En conclusión, el método fisiológico permanece como el método más simple, el más riguroso y el abordaje más ventajoso para evaluar las alteraciones del EAB.

Más allá del análisis de los desórdenes del EAB como consecuencia de variaciones de la A_{TOT} , la principal diferencia práctica entre el método de Stewart con el tradicional es el uso de SID y SIG en vez del bicarbonato y AG en el diagnóstico de las alteraciones metabólicas y el uso del EBE con el método semicuantitativo. Más allá que estas variables se encuentran estre-

chamente correlacionadas, surge la pregunta inevitable que apunta a si el método cuantitativo pone de manifiesto alteraciones del EAB que no son evidenciados por el método tradicional ni por el exceso de bases. Varios estudios revelaron que si el AG es utilizado, el método tradicional revela, al menos tan bien como el método de Stewart, alteraciones metabólicas ocultas. Así, el método de Stewart no ha demostrado ser superior al método tradicional y no constituye un cambio paradigmático, ya que los componentes claves utilizados en las fórmulas del método de Stewart están cercanamente relacionados con los componentes claves utilizados en las fórmulas tradicionales (Tabla 19.8).

Clínicamente, el método tradicional es intuitivo en naturaleza y se encuentra basado en un sólido cuerpo de observaciones empíricas.

El método tradicional sólo debería ser abandonado si el método de Stewart podría proveer observaciones empíricas claras que justifiquen su superioridad como herramienta clínica en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con alteraciones en el EAB.

Como consideraciones finales cabe destacar que el diagnóstico de un trastorno ácido-base se realiza con el cuadro clínico del paciente y los datos de laboratorio. La interpretación del EAB de un paciente no se realiza con los datos analíticos únicamente. Deben evaluarse los antecedentes y la situación clínica del paciente. Alteraciones leves de las fórmulas usadas en la interpretación de estos trastornos no definen necesariamente trastornos dobles o triples. Ante cualquier duda razonable repetir la determinación.

Tabla 19.8: Correlación clínico-analítica de las variables utilizadas por los tres métodos existentes de interpretación de las alteraciones del EAB.

Alteración	Abordaje fisiológico (descriptivo)	Abordaje por exceso de bases (semicuantitativo)	Abordaje fisico-químico (cuantitativo)
Acidosis metabólica	↓ primaria [CO ₃ H], ↓pH y ↓ secundaria de pCO ₂	Déficit de bases primario (-BE, -SBE), ↓pH y ↓ secundaria de pCO ₂	↓ primaria SIDe, ↓pH
• Respuesta secundaria	$\Delta pCO_2/\Delta[CO_3H] = \downarrow$ 1.2 mmHg por cada ↓ 1 mEq/l	$\Delta pCO_2/SBE = \downarrow$ 1.0 mmHg por cada ↓ 1 mEq/l	ΔpCO_2 secundaria no definida
• Evaluación de aniones plasmáticos no medibles	AG ajustado según [albúmina] _p AG normal: acidosis hiperclorémica AG aumentado: acidosis normoclorémica	AG ajustado según [albúmina] _p AG normal: acidosis hiperclorémica AG aumentado: acidosis normoclorémica	Estimación del SIG SIG = 0 (↓SIDa - ↓SIDe): acidosis hiperclorémica SIG ↑ (↔ SIDa - ↓SIDe): acidosis normoclorémica
• Efecto de la [albúmina] _p en EAB	Sin efecto significativo	Sin efecto significativo	↑ primario en A _{TOT} (acidosis hiperalbuminémica)
Alcalosis metabólica	↑ primario [CO ₃ H], ↑pH y secundario de pCO ₂	Exceso de bases primario (+BE, +SBE), ↑pH y ↑ secundario de pCO ₂	↑ primario en SIDa y SIDe, ↑pH (SID alcalosis)
• Respuesta secundaria	$\Delta pCO_2/\Delta[CO_3H] = \uparrow$ 0.7 mmHg por cada ↑ 1 mEq/l	$\Delta pCO_2/SBE = \uparrow$ 0.6 mmHg por cada ↑ 1 mEq/l	ΔpCO_2 secundaria no definida
• Efecto de la [albúmina] _p en EAB	Sin efecto significativo	Sin efecto significativo	↓ primario en A _{TOT} (alcalosis hipoalbuminémica)
Acidosis respiratoria	↑ primario en pCO ₂ , ↓pH y ↑ secundario [CO ₃ H]	↑ primario en pCO ₂ y ↓pH	↑ primario en pCO ₂ y ↓pH
• Respuesta secundaria	$\Delta[CO_3H]/\Delta pCO_2 = \uparrow$ 0.1 mEq/l por cada ↑ 1 mmHg (aguda) ↑ 0.3 mEq/l por cada ↑ 1 mmHg (crónica)	$\Delta SBE = 0$ (aguda) $\Delta SBE = +SBE$ (crónica) $\Delta SBE/\Delta pCO_2 = \uparrow$ 0.4 mEq/l por cada ↑ 1 mmHg	No considerado
Alcalosis respiratoria	↓ primaria en pCO ₂ , ↑pH y ↓ secundario [CO ₃ H]	↓ primaria en pCO ₂ y ↑pH	↓ primaria en pCO ₂ y ↑pH
• Respuesta secundaria	$\Delta[CO_3H]/\Delta pCO_2 = \downarrow$ 0.2 mEq/l por cada ↓ 1 mmHg (aguda) ↓ 0.4 mEq/l por cada ↓ 1 mmHg (crónica)	$\Delta SBE = 0$ (aguda) $\Delta SBE = -SBE$ (crónica) $\Delta SBE/\Delta pCO_2 = \downarrow$ 0.4 mEq/l por cada ↓ 1 mmHg	No considerado

Bibliografía

1. Adrogue H, Madias N. Management of Life-Threatening Acid-Base Disorders. *N Engl J Med* 1998; 338:107-111, Jan 8, 1998.
2. Adrogue H, Gennari F, Galla J, Madias N. Assessing acid-base disorders. *Kidney International* 2009;76, 1239-1247
3. Adrogue HJ, Brensilver J, Cohen JJ et al. Influence of steady-state alterations in acid-base equilibrium on the fate of administered bicarbonate in the dog. *J Clin Invest* 1983; 71: 867-883.
4. Adrogue HJ, Brensilver J, Madias NE. Changes in the plasma anion gap during chronic metabolic acid-base disturbances. *Am J Physiol* 1978; 235: F291-F297.
5. Adrogue HJ, Madias NE. Influence of chronic respiratory acid-base disorders on acute CO₂ titration curve. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1231-1238.
6. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. (First of two parts). *N Engl J Med* 1998; 338: 26-34.
7. Adrogue HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. (Second of two parts). *N Engl J Med* 1998; 338:107-111.
8. Adrogue HJ, Madias NE. Measurement of acid-base status. In: Gennari FJ, Adrogue HJ, Galla JH, Madias NE (eds). *Acid-Base Disorders and their Treatment*. Taylor & Francis: Boca Raton, 2005, pp 775-788.
9. Adrogue HJ, Madias NE. Tools for clinical assessment. In: Gennari FJ, Adrogue HJ, Galla JH, Madias NE (eds). *Acid-Base Disorders and their Treatment*. Taylor & Francis: Boca Raton, 2005, pp 801-816.
10. Andersen OS, Astrup P, Bates RG et al. Statement on acid-base terminology. Report of the ad hoc Committee of the New York Academy of Sciences Conference, November 23-24, 1964. *Ann Intern Med* 1965; 63: 885-890.
11. Arbus GS, Hebert LA, Levesque PR et al. Characterization and clinical application of the 'significance band' for acute respiratory alkalosis. *N Engl J Med* 1969; 280: 117-123.
12. Astrup P. A simple electrometric technique for the determination of carbon dioxide tension in blood and plasma, total content of carbon dioxide in plasma, and bicarbonate content in 'separated' plasma at a fixed carbon dioxide tension (40 mmHg). *Scand J Clin Lab Invest* 1956;8: 33-43.
13. Balasubramanian N, Havens PL, Hoffman GM. Unmeasured anions identified by the Fencl-Stewart method predict mortality better than excess, anion gap, and lactate in patients in the pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27: 1577-1581.
14. Biswas CK, Ramos JM, Agroyannis B, et al. Blood gas analysis: Effect of air bubbles in syringe and delay in estimation. *Br Med J*. 923, 1982.
15. Brackett Jr NC, Cohen JJ, Schwartz WB. Carbon dioxide titration curve of normal man. Effect of increasing degrees of acute hypercapnia on acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1965; 272: 6-12.
16. Brackett Jr NC, Wingo CF, Muren O et al. Acid-base response to chronic hypercapnia in man. *N Engl J Med* 1969; 280: 124-130.
17. Bushinsky DA, Coe FL, Katzenberg C et al. Arterial PCO₂ in chronic metabolic acidosis. *Kidney Int* 1982; 22: 311-314.
18. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777-787.
19. Cusack RJ, Rhodes A, Lochhead P et al. The strong ion gap does not have prognostic value in critically ill patients in a mixed medical/surgical adult ICU. *Intensive Care Med* 2002; 28: 864-869.
20. Davenport HW; *The ABC of acid base chemistry*, Chigago University Press 1974.
21. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007; 35: 1254-1270.
22. Elkinton JR. Acid-base disorders and the Clinician (Editorial). *Ann Intern Med* 1965; 63: 893-899.
23. Emmett M. Clinical acid-base disorders: traditional versus 'new' analytical models. *Kidney Int* 2004; 65: 1112.
24. Fencl V, Jabor A, Kazda A et al. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2246-2251.
25. Fencl V, Leith DE. Stewart's quantitative acid-base chemistry: applications
26. Fencl V, Rossing TH. Acid-base disorders in critical care medicine. *Annu Rev Med* 1989; 40: 17-29.
27. Figge J, Mydosh T, Fencl V. Serum proteins and acid-base equilibria: a follow-up. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 713-719.
28. Figge J, Rossing TH, Fencl V. The role of serum proteins in acid-base equilibria. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 453-467.
29. Galla JH. Chloride-depletion alkalosis. In: Gennari FJ, Adrogue HJ, Galla JH, Madias NE (eds). *Acid-Base Disorders and their Treatment*. Taylor & Francis: Boca Raton, 2005, pp 519-551.
30. Gennari FJ, Goldstein MB, Schwartz WB. The nature of the renal adaptation to chronic hypocapnia. *J Clin Invest* 1972; 51: 1722-1730.

31. Gennari FJ. Regulation of acid-base balance: overview. In: Gennari FJ, Adrogué HJ, Galla JH, Madias NE (eds). *Acid-Base Disorders and their Treatment*. Taylor & Francis: Boca Raton, 2005, pp 177–208.
32. Grogono AW; Byles PH; Hawke W; An in-vivo representation of acid-base balance. *Lancet* 1 (7984) 499, 1976.
33. Harrington JT, Cohen JJ, Kassirer JP; Mixed acid-base disturbances en Cohen – Kassirer *Acid/Base Ed*. Little Brown, Boston 1982.
34. Hasselbach KA; Gammeltoft A: Die Neutralitätsregulation des graviden organismus. *Biochem Z* 68: 206. 1915.
35. Henderson LJ Das Gleichgewicht zwischen Basen Und Sauren im Tierischen Organismus. *Ergebn Physiol* 8:254, 1909.
36. Henderson LJ. The theory of neutrality regulation in the animal organism. *Am J Physiol* 1907; 18: 427–448.
37. Hutchinson AD, Ralston SH, Dryburgh FJ, et al; Too much Heparin: Possible source of error on blood gas analysis. *Br Med. J.* 287: 1131, 1983
38. Jaber BL, Madias NE. Marked dilutional acidosis complicating management of right ventricular myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 561–567.
39. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 1120–1124.
40. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 2005; 9: 500–507.
41. Kellum JA. Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 2000; 4: 6–14.
42. Kellum JA. Metabolic acidosis in the critically ill: lessons from physical chemistry. *Kidney Int* 1998; 53(Suppl 66): 81–86.
43. Krapf R, Beeler I, Hertner D et al. Chronic respiratory alkalosis. The effect of sustained hyperventilation on renal regulation of acid-base equilibrium. *N Engl J Med* 1991; 324: 1394–1401.
44. Kraut JA, Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 162–174.
45. Kurtz I, Kraut J, Ornekian V et al. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1009–F1031.
46. Lloyd P. Strong ion calculator – a practical bedside application of modern quantitative acid-base physiology. *Crit Care Resuscit* 2004; 6:285–294.
47. Lowry TM. The uniqueness of hydrogen. *J Soc Chem Indust* 1923; 42: 43–47.
48. Madias NE, Adrogué HJ, Cohen JJ. Maladaptive renal response to secondary hypercapnia in chronic metabolic alkalosis. *Am J Physiol* 1980; 238: F283–F289.
49. Madias NE, Adrogué HJ, Horowitz GL et al. A redefinition of normal acid-base equilibrium in man: Carbon dioxide tension as a key determinant of plasma bicarbonate concentration. *Kidney Int* 1979; 16: 612–618.
50. Madias NE, Adrogué HJ. Influence of chronic metabolic acid-base disorders on the acute CO₂ titration curve. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1187–1195.
51. Madias NE, Ayus JC, Adrogué HJ. Increased anion gap in metabolic alkalosis: the role of plasma protein equivalency. *N Engl J Med* 1979; 300: 1421–1423.
52. Madias NE, Bossert WH, Adrogué HJ. Ventilatory response to chronic metabolic acidosis and alkalosis in the dog. *J Appl Physiol* 1984;56: 1640–1646.
53. Madias NE, Schwartz WB, Cohen JJ. The maladaptive renal response to secondary hypocapnia during chronic HCl acidosis in the dog. *J Clin Invest* 1977; 60: 1393–1401.
54. McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, et al. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med* 1986; 81: 86–90.
55. Rennke HG, Denker BM. *Renal Pathophysiology: the essentials* 2da Ed Lippincott Williams & Wilkins 2007
56. Rose BD, Post TW; *Clinical Physiology of Acid Base and Electrolyte Disorders* 5ta Ed McGraw-Hill 2001
57. Rossing TH, Maffeo N, Fencl V. Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol* 1986; 61:2260–2265.
58. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C et al. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1999; 90: 1265–1270.
59. Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW: Human PaCO₂ and Standard Base Excess Compensation for Acid-Base Imbalance. *Critical Care Medicine*. 26:1173–1179. 1998.
60. Schwartz WB, Brackett Jr NC, Cohen JJ. The response of extracellular hydrogen ion concentration to graded degrees of chronic hypercapnia: the physiologic limits of the defense of pH. *J Clin Invest* 1965;44: 291–301.
61. Schwartz WB, Relman AS. A critique of the parameters used in the evaluation of acid-base disorders whole blood buffer base' and 'standard bicarbonate' compared with blood pH and plasma bicarbonate concentration. *N Engl J Med* 1963; 268: 1382–1388.
62. Severinghaus JW. Acid-base balance nomogram – A Boston-Copenhagen de'tente. *Anesthesiology* 1976; 45: 539–541.

63. Severinghaus JW. Case for standard-base excess as the measure of nonrespiratory acid-base imbalance. *J Clin Monit* 1991; 7: 276–277.
64. Siggaard-Andersen O, Engel K, Jorgensen K et al. A micro method for determination of pH, carbon dioxide tension, base excess and standard bicarbonate in capillary blood. *Scand J Clin Invest* 1960; 12: 172–176.
65. Siggaard-Andersen O, Engel K: A new acid base normogram an improved method for calculation of the relevant blood acid base data. *Scand J Clin Lab Invest* 12: 177; 1960.
66. Siggaard-Andersen O, Fogh-Andersen N. Base excess or buffer base (strong ion difference) as measure of a non-respiratory acid-base disturbance. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39(Suppl 107): 123–128.
67. Siggaard-Andersen O. An acid-base chart for arterial blood with normal and pathophysiological reference areas. *Scand J Clin Lab Invest* 1971; 27: 239–245.
68. Siggaard-Andersen O. Blood acid-base alignment nomogram: scales for pH, PCO₂, base excess of whole blood of different hemoglobin concentrations, plasma bicarbonate, and plasma total-CO₂. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 211–217.
69. Siggaard-Andersen O. Normal values and extreme values. In: *The Acid- Base Status of the Blood*, 2nd edn. William and Wilkins: Baltimore, 1964, pp 26–29.
70. Siggaard-Andersen O. Terminology. In: *The Acid-Base Status of the Blood*, 2nd edn. William and Wilkins: Baltimore, 1964, pp 16–25.
71. Siggaard-Andersen O. The acid-base status of the whole organism. In: *The Acid-Base Status of the Blood*, 2nd edn. William and Wilkins: Baltimore, 1964: 62–78.
72. Siggaard-Andersen O. The Van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37(Suppl 146): 15–20.
73. Siggaard-Andersen O: Blood acid-base alignment normogram scales for pH, PCO₂, base excess of whole blood different hemoglobin concentrations. Plasma bicarbonate and plasma total CO₂; *Scand J Clin Lab Invest* 15, 211, 1963
74. Singer RB, Hastings AB. An improved clinical method for the estimation of disturbances of the acid-base balance of human blood. *Medicine* 1948; 27: 223–242.
75. Stewart PA. How to understand acid-base. In: Stewart PA (ed). *A Quantitative Acid-Base Primer for Biology and Medicine*. Elsevier: New York, 1981, pp 1–286.
76. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978; 33: 9–26.
77. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444–1461.
78. Van Slyke DD, Wu H, McLean FC. Studies of gas and electrolyte equilibria in the blood. V. Factors controlling the electrolyte and water distribution in the blood. *J Biol Chem* 1923; 56: 765–849.
79. Winters RW. Terminology of acid-base disorders. *Ann Intern Med* 1965; 63: 873–884.

Sección

07

Semiología renal

Semiología renal I 20

Interrogatorio y examen físico

Aranalde G., Pizzuto G., Negri M.

Introducción

En base al orden común de la semiología, la semiología del aparato urinario consta del interrogatorio, del examen físico y exámenes complementarios.

Interrogatorio

El interrogatorio debe estar dirigido a los siguientes aspectos: antecedentes personales relacionados con enfermedades renales, dolor y sus características, alteraciones de la micción, alteraciones de la diuresis, presencia de edemas, modificaciones en el aspecto de la orina y eliminación de sustancias o cuerpos anormales.

Antecedentes personales

Dentro de los antecedentes personales deben tenerse en cuenta aquellos relacionados con ciertos hábitos del paciente, las infecciones, los

traumatismos, alteraciones metabólicas y otras enfermedades sistémicas.

- Al interrogar los hábitos debe hacerse énfasis en la presencia de polidipsia (incremento de la sensación de sed) y tiempo de evolución, poliuria (incremento del volumen diario de orina) y nicturia (necesidad de despertarse durante el sueño nocturno para orinar). El momento de comienzo de la polidipsia, la poliuria y la nicturia son datos de fundamental importancia para establecer si la enfermedad actual es aguda o crónica. La entidad clínica aguda más frecuente que presenta estos síntomas es la diabetes, acompañada con pérdida de peso. La insuficiencia renal crónica es la enfermedad crónica que típicamente presenta estos síntomas si bien posee muchas otras variantes de presentación clínica. Asimismo se debe interrogar la existencia de enuresis (emisión de orina en la cama) ya que si bien es un síntoma frecuente du-

rante la infancia, puede ser la expresión de una nicturia.

- Los antecedentes infecciosos que deben interrogarse son las infecciones estreptocócicas (por ej: escarlatina, piodermitis, erisipela, anginas de repetición, etc) ya que dichas entidades guardan estrecha relación con la glomerulonefritis aguda (entidad caracterizada por inflamación del glomérulo renal y disminución abrupta del filtrado glomerular). Determinadas infecciones focales (tales como angina, sinusitis, prostatitis, etc) pueden predisponer al desarrollo de infecciones renales tales como abscesos, pielonefritis o perinefritis. La presencia de fiebre de origen prolongado sin diagnóstico claro puede estar relacionada con infecciones urinarias, en especial aquellas secundarias a alteraciones de la urodinamia como reflujo y obstrucción. La tuberculosis pulmonar deben investigarse por su relación con la tuberculosis urogenital.
- Los traumatismos intensos en la zona renal o politraumatismos pueden comprometer el riñón ocasionando hematomas perirrenales o intraparenquimatosos que, al organizarse, pueden generar zonas de esclerosis e isquemia. Dichas alteraciones pueden constituir la génesis de hipertensión arterial sistémica de origen renal. Si el traumatismo obliga a inmovilización o reposos prolongado debe tenerse en cuenta que puede existir movilización del calcio óseo con precipitación urinaria y aparición de nefrocalcinosis o litiasis renal.
- Las enfermedades metabólicas que deben ser interrogadas con mayor énfasis son la diabetes y la gota. La diabetes es una enfermedad caracterizada por alteración del metabolismo de la glucosa que predispone a la arteriolosclerosis sistémica y renal. La alteración de los capilares glomerulares es típicamente conocida como glomerulosclerosis diabética o síndrome de Kimmelstiel y Wilson, caracterizado histológicamente por engrosamiento y presencia de nódulos de la membrana basal de los capilares glomerulares (en algunas circunstancias también se hallan afecta-

dos los capilares tubulares), hialinosis de la sustancia fibrinoide trasudada entre las asas glomerulares (glomeruloesclerosis intercapilar o nodular) y clínicamente por la presencia de síndrome nefrótico o insuficiencia renal progresiva con hipertensión arterial con o sin edema (puede acompañarse de proteinuria aislada). La gota es una enfermedad metabólica caracterizada por alteración en la síntesis y/o excreción de ácido úrico. Puede estar acompañada de precipitación de cristales de ácido úrico en el intersticio del riñón y en las vías urinarias ocasionando insuficiencia renal y litiasis úrica. Determinadas entidades clínicas que presentan incremento en la concentración sérica de calcio e hipercalcemia (por ej dietas lactoalcalinas, exceso de vitamina D, metástasis óseas, etc) pueden inducir precipitado de calcio en el parénquima renal (nefrocalcinosis) o en las vías excretorias (litiasis).

- Existen un gran número de enfermedades sistémicas que pueden comprometer el riñón, motivo por el cual la búsqueda de las mismas constituye un pilar fundamental dentro del interrogatorio. Entre ellas debe ser investigada la presencia de vasculitis, amiloidosis, enfermedad de células falciformes, neoplasias, enfermedades tropicales, hepatitis, sarcoidosis, crioglobulinemia mixta esencial y colagenopatías.

Dolor

El dolor vinculado al aparato urinario reviste características particulares dependiendo de la estructura comprometida. Así se reconocen dolores secundarios a patología renal (cólico renal, lumbalgia), a compromiso ureteral (cólico ureteral) y a afección vesical (cistalgia).

- *Dolor renal:* El dolor renal es secundario a la distensión de la cápsula del órgano, distensión de las cavidades pielocaliciales o bien por irritación de los nervios que discurren por la cara posterior del riñón (12° nervio intercostal y abdominogenitales mayor y menor). La manifestación clínica del dolor renal es la lumbalgia, si bien el compromiso renal no es la única causa de ésta. La lumbalgia renal puede ser aguda

o crónica. La lumbalgia renal aguda se caracteriza por dolor punzante o gravativo, irradiado hacia el abdomen, de intensidad variable que puede acompañarse de contractura de músculos paravertebrales zonales e inmovilización voluntaria de la región y de localización uni o bilateral conforme al proceso originario. Las causas más frecuentes son aquellas que ocasionan inflamación renal parenquimatosa con distensión y/o irritación capsular, tales como pielonefritis aguda ó absceso renal, y los procesos perirrenales como hematomas o perinefritis aguda. El dolor debido a distensión de las cavidades pielocaliciales es característicamente muy intenso, con períodos de defervescencia parcial, acompañado de epigastralgia, náuseas, vómitos, dificultad para orinar, necesidad defecatoria, deseo miccional reiterado e insatisfecho (polaquiuria) y sudoración fría con hipotensión arterial. La lumbalgia renal crónica es secundaria a procesos de mayor tiempo de evolución respecto a los que originan la forma aguda. Entre estos se encuentran a modo de ejemplo tumores, pielonefritis crónica, pionefrosis, tuberculosis, etc. Característicamente este tipo de dolor es urente ó gravativo, de carácter permanente, con modificación de la intensidad según la posición adoptada por el paciente (posición antálgica), la actividad o la micción.

- Dolor ureteral: El dolor ureteral reúne las características del dolor descrito en relación a la distensión de las cavidades pielocaliciales. Las causas más frecuentes son las obstrucciones ureterales (en general por cálculos ó coágulos) que desencadenan espasmos, dilataciones y contracciones peristálticas intensas.
- Dolor vesical: El dolor ocasionado por alteraciones vesicales se localiza en la zona hipogástrica y es de carácter continuo, exacerbado con la micción y se encuentra acompañado de disuria, polaquiuria y tenesmo vesical. Las causas más frecuentes son cistitis, cálculos vesicales, divertículos, pólipos o neoplasias. El dolor por compromiso de uretra posterior es similar al dolor

vesical aunque predomina el tenesmo y el esfuerzo miccional (por ej prostatitis); el compromiso de la uretra anterior se manifiesta claramente en dicha región como sensación de punzadas o inespecífico.

Alteraciones de la micción

La micción se define como el acto voluntario de expulsar la orina almacenada en vejiga. El volumen almacenado para inducir la micción es de alrededor de 300 ml, volumen relacionado con una presión endovesical de 50 cm H₂O. Esto conduce a relajación del esfínter interno o liso y contracción de la pared vesical, fenómenos reflejos que incrementan la presión endovesical hasta 80 a 100 cm H₂O. La fase evacuatoria comienza al producirse la relajación voluntaria del esfínter externo o estriado. El interrogatorio o anamnesis para determinar si existe alguna alteración del acto miccional, debe tener en cuenta las siguientes variables:

- Forma de comienzo de los síntomas (aguda, progresiva, episódica).
- Duración de los mismos.
- Relación con los procedimientos instrumentales, actos quirúrgicos y traumatismos, principalmente de la región pelviana.
- Coexistencia con síntomas neurológicos.
- Antecedentes de enfermedades o procesos pre o coexistentes que pueden producir trastornos miccionales.

Si el paciente no refiere cambios en los hábitos miccionales, (sintomatología de instalación lenta y progresiva), se debe realizar un interrogatorio dirigido por el médico, con el fin de obtener la siguiente información:

- Necesidad de esfuerzo para comenzar a orinar durante o al finalizar la micción. El esfuerzo miccional puede deberse a:
- Obstrucción al flujo de la orina. La causa puede encontrarse desde el cuello vesical al meato uretral y varía con la edad del paciente. Debe recordarse que ciertas drogas pueden inhibir o estimular los receptores autonómicos, localizados a nivel del cuello vesical y de la uretra, produciendo una obstrucción funcional farmacológica al flujo de la orina; tal es el caso de medicamentos con acción alfa adrenérgica, betabloqueadora o anticolinérgica.

- Disfunción de la fuerza contráctil del músculo vesical. El origen puede ser neurológico, miógeno o una combinación de ambos.

De acuerdo con el momento de la micción en que se presenta el esfuerzo se podrá orientar al diagnóstico y evaluar la magnitud o importancia del proceso etiológico. Por ejemplo, al inicio (próstata); durante toda la micción (uretra).

- Necesidad de espera para comenzar a orinar. El retardo en la iniciación de la micción es debido al tiempo que le lleva al músculo vesical generar un aumento de la presión necesario para vencer la obstrucción.
- Características del chorro miccional. Se debe interrogar sobre el calibre, fuerza y proyección del chorro miccional, lo cual orientará acerca de la importancia del proceso que lo altera. El goteo posmiccional se debe a que finalizada la micción, queda una pequeña cantidad de orina en la uretra proximal, elongada por el agrandamiento de la glándula prostática y que se escurre una vez finalizada la micción.
- Si la micción se realiza en forma continua o ininterrumpida. En etapas más avanzadas o cuando el proceso obstructivo es más importante, el músculo detrusor se fatiga, se agota antes de que la vejiga se vacíe. Después de unos minutos el músculo toma fuerza nuevamente para expulsar una cantidad adicional de orina.
- Si la micción se interrumpe bruscamente. Esto también tiene relación con la obstrucción del cuello vesical.
- Frecuencia con la que orina durante el día y si se levanta a la noche a orinar durante las horas del sueño. Normalmente un individuo sano orina cuatro a cinco veces durante el día y raramente lo hace durante las primeras siete u ocho horas del sueño. El aumento de la frecuencia miccional se debe a: irritación muscular; procesos obstructivos; aumento de la ingesta de líquidos que provoca aumento del volumen de orina superior al diurno (nocturia).
- Si puede posponer el acto miccional cuando se produce el deseo. Los mismos procesos que irritan al músculo vesical, llevan

al aumento de la frecuencia miccional, cuando son más intensos pueden producir una micción imperiosa.

El área trigonal del piso vesical es la zona más sensible de la vía urinaria inferior. A veces el deseo es tan intenso que no se puede controlar y se produce pérdida de orina (falsa incontinencia o pseudoincontinencia). También puede observarse en procesos neurológicos que afectan los centros neuronales responsables de la inhibición de los reflejos miccionales que se producen por el lleno vesical (vejiga no inhibida).

- Si tiene molestia o ardor al orinar. Sospechar la presencia de un proceso inflamatorio de la pared vesical; procesos genitales en la mujer que comprometen el meato urinario o de la uretra distal; en el varón la inflamación de la uretra o glándula prostática.
- Si persiste el deseo miccional después de orinar (tenesmo). Puede ser debido a: procesos inflamatorios de la pared vesical; vaciamiento incompleto de la vejiga.
- Si siente o no deseo miccional. Evaluar pérdida de sensibilidad vesical por trastornos en la inervación o del músculo.
- Si debe realizar alguna maniobra o adoptar alguna posición para orinar. Esto se observa en los casos de trastornos de la contractilidad del músculo detrusor o procesos obstructivos al flujo urinario.
- Si tiene pérdida involuntaria de la orina en forma continua o episódica.
- Si tiene relación con los cambios de posición o los esfuerzos.

Los síntomas relacionados con la alteración de la micción son:

- Disuria: Este término es muy amplio e inespecífico; significa dificultad en el acto miccional. Las causas etiológicas son múltiples (obstructivas, irritativas o neurológicas) y puede ser al comienzo, en el curso o finalizando el acto de orinar. Dentro de este término se considera:
 - Esfuerzo miccional: Consistente en el esfuerzo anormal para orinar. Puede ser causado por obstáculos en el cuello vesical o en la uretra (adenoma de próstata, hipertrofia del cuello o estrecheces) o por

- pérdida del tono y de la contractilidad vesical normales.
- Micción retardada: Consistente en un retardo para iniciar la micción.
 - Micción interrumpida o en dos tiempos: La expulsión de la orina se hace en etapas.
 - Ardor miccional: Con cierta frecuencia, la disuria se acompaña de polaquiuria (reiteración frecuente del acto de la micción) con eliminación de escaso volumen de orina; frecuentemente es debido a irritación del piso o cuello vesical por causas locales o vecinas (trigonitis, cistitis, rectitis o procesos ginecológicos). Con frecuencia, la polaquiuria se presenta junto con el tenesmo vesical (sensación de orinar insatisfecha), incluso después de haber evacuado la vejiga a fondo; se exterioriza por sensación de peso perineal y por esfuerzo para intentar una evacuación satisfactoria.
 - Polaquiuria: Se llama así al aumento de la frecuencia miccional, que puede ser diurno o nocturno. En este último caso se denomina nicturia, es decir la micción nocturna frecuente que no tiene relación con el volumen de ingesta de líquidos. La nocturia se refiere a la expulsión de un mayor volumen urinario nocturno respecto al diurno.
 - Tenesmo vesical: Sensación miccional permanente que no desaparece con la micción.
 - Incontinencia de orina: Pérdida involuntaria de orina. La incontinencia depende de causas locales (inflamaciones agudas o crónicas) que afectan el piso y el cuello vesical, de alteraciones de la dinámica esfinteriana de carácter neurológico (vejiga neurogénica) o por modificaciones del piso perineal.
 - Micción por rebosamiento o incontinencia paradójica: Pérdida casi constante de orina en pacientes con retención crónica y total de orina.
 - Enuresis. Micción involuntaria e inconsciente durante el sueño: Se considera normal hasta la edad de cuatro años.
 - Retención urinaria: Incapacidad para evacuar la vejiga en forma total o parcial. La retención urinaria puede deberse a obstáculos en el cuello vesical (contractura, hipertrofia, adenoma de próstata, cálculo enclavado) o en la uretra (estrecheces traumáticas o inflamatorias, cálculos o tumores). Pero, la retención también se produce sin lesión orgánica vesical debido a alteraciones nerviosas (vejiga neurogénica). La retención urinaria ocasiona aumento de tamaño de la vejiga, que se reconoce al explorar el abdomen y que se denomina globo vesical.

Cuando se sospecha nicturia (micción nocturna frecuente), debe pensarse en la investigación semiológica de las vías urinarias. Cuando se sospecha nocturia se debe pensar en volumen de líquidos por ingesta excesiva o por deficiencias en los órganos que regulan los líquidos (riñón, corazón, hígado) y que durante la noche por la reabsorción de los mismos ante el descanso provoca el aumento de la frecuencia miccional.

- Micción imperiosa: Es la imposibilidad de posponer la micción.
- Micción dolorosa: Algunos autores la incluyen dentro del término disuria. Se la describe, según su intensidad, como molestia, ardor o quemazón. Cuando el dolor es muy intenso se denomina estranguria. Puede manifestarse al iniciar, en el curso o al finalizar la micción y responde generalmente a procesos obstructivos o irritativos del cuello vesical y de la uretra

Alteraciones de la diuresis

La diuresis se define como el volumen de orina expulsado por los riñones en 24 horas. Su valor oscila entre 500 a 1500 ml si bien se encuentra influenciado por una gran variedad de factores. Uno de dichos factores es la ingesta diaria de solutos. Una dieta occidental habitual aporta en promedio 600 miliosmoles de solutos (urea, sulfato, fosfatos y otros productos de desecho) que deben ser excretados a través de la orina. El volumen de orina necesario para excretar tales productos depende la osmolaridad intersticial medular. Partiendo del concepto que:

$$\text{Osm} = \frac{[\text{solutos (osmoles)}]}{\text{volumen de solvente}}$$

y considerando que Osm es la Osm urinaria, los osmoles están representados por la

carga de solutos aportados por la dieta y el volumen de solvente es el volumen urinario o diuresis, puede calcularse el volumen de orina necesario para excretar los 600 miliosmoles aportados por la dieta en presencia de un intersticio medular renal concentrado en forma máxima, es decir, con ADH liberada en su mayor expresión.

$$\text{Volumen de solvente} = \frac{[\text{solutos (osmoles)}]}{\text{Osm}}$$

lo que equivale a:

$$\text{Diuresis} = \frac{\text{miliomoles de dieta}}{\text{osmolaridad medular renal}}$$

Asignando los valores correspondientes a la última ecuación resulta:

$$\text{Diuresis (litros/día)} = \frac{600 \text{ miliomoles/día}}{1400 \text{ miliomoles/litro}}$$

obteniendo un valor de diuresis de 0,444 l/día.

Dicho valor es el mínimo volumen urinario diario posible y se denomina **pérdida obligada de agua**. De esta manera se establece el valor de 500 ml/día de orina como valor mínimo de la normalidad. Volúmenes que no alcanzan esta cifra se denomina oliguria y aquellos que superan los 2000 ml se denominan poliuria. Es importante enfatizar que en determinados cuadros clínicos la presencia de una diuresis superior a 2000 ml/día constituye una respuesta apropiada y carece de significación patológica (por ejemplo en la sobrecarga de volumen).

- **Poliuria:** La poliuria puede ser clasificada desde varios parámetros. Una clasificación típica consta de 6 tipos de poliuria (fisiológicas, debidas a factores extrarrenales que actúan sobre un riñón sano, por alteraciones funcionales intrínsecas del riñón, las que acompañan a las enfermedades orgánicas renales, las que siguen a la desobstrucción aguda de las vías urinarias y las consecutivas a la administración de diuréticos. Otra clasificación útil es aquella que considera a las poliurias como apropiadas o inapropiadas. Un enfoque integral requiere el análisis de tres parámetros clínico-analíticos.

- **Su composición:** En base a esta variable pueden diferenciarse dos tipos: poliuria acuosa o poliuria de solutos. La composición de la diuresis debe ser estimada en base a la osmolaridad urinaria ya que ésta última establece la diferenciación entre ambas modalidades. Característicamente, una osmolaridad urinaria mayor de 300 mosmoles/kg H₂O refleja diuresis de solutos, en tanto que un valor menor a 250-150 mosmoles/kg H₂O indica una poliuria acuosa. Este valor discriminativo surge de la capacidad de concentración renal respecto a la osmolaridad plasmática. Si dicha capacidad se encuentra intacta (intersticio medular hiper-oncótico en simultaneidad con niveles plasmáticos de ADH adecuados), la osmolaridad urinaria será mayor a la osmolaridad plasmática y, consecuentemente la concentración de solutos en la orina será mayor que aquella del plasma. Ante defectos en la concentración urinaria (ya sea por disminución de la osmolaridad intersticial renal o ante falta o disminución de acción de ADH), se reabsorberá menos agua diluyendo de esta manera la concentración de solutos urinarios. Esto conduce a una orina cuya concentración osmolar es menor a la plasmática.
- **Su significación clínica:** En determinadas instancias clínicas, la presencia de poliuria, refleja un mecanismo compensatorio frente a una alta carga de solutos a excretar. Este tipo de poliurias, al reflejar una respuesta fisiológica, es apropiada para el cuadro clínico subyacente. En otras circunstancias, la presencia de poliuria manifiesta una pérdida inapropiada de agua o solutos para la entidad clínica presente. Por ejemplo, una poliuria en el contexto de una hidratación excesiva a los requerimientos de la patología presente, constituye una respuesta apropiada; en tanto que en un síndrome de pérdida cerebral de sal es una pérdida indiscutiblemente inapropiada. Como es fácilmente deducible, esto no es una cuestión meramente semántica

ya que el tratamiento es diametralmente opuesto entre ambas situaciones y el error en cualquiera de ambos representa un compromiso potencialmente fatal. Otras situaciones de poliurias apropiadas la representan la polidipsia primaria, la diuresis post-obstructivas y la sobrecarga de sodio. Ejemplos de poliurias inapropiadas son las que se presentan en la diabetes insípida central, diabetes insípida nefrogénica, hiperglucemia, alimentación con alto contenido proteico y terapia diurética.

- **Su presentación:** Si bien una determinada patología subyacente puede estar presente en pacientes ambulatorios u hospitalizados, la frecuencia de distribución es diferente (Tabla 20.1). Las causas más frecuentes de poliuria en pacientes ambulatorios la constituyen la diabetes insípida central o nefrogénica, incluyendo la diuresis osmótica por hiperglucemia (pérdidas inapropiadas), la polidipsia primaria (pérdidas apropiadas) y la terapia diurética (apropiada o inapropiada según cuadro subyacente). Las causas de poliuria en pacientes hospitalizados están representadas mayoritariamente por infusión de grandes volúmenes de soluciones endovenosas (pérdidas apropiadas), sobrecarga salina (pérdidas apropiadas), diuresis post-obstructiva (pérdidas apropiadas), hiperglucemia (pérdidas inapro-

piadas), síndromes de pérdida cerebral o renal de sal (pérdidas inapropiadas) y alimentación con alto contenido proteico (pérdidas inapropiadas).

- **Oliguria:** Al igual que las poliurias, las oligurias deben diferenciarse las que son reflejo de un estado de escasa ingesta de líquido o excesiva sudoración (apropiadas) de aquellas que manifiestan enfermedad subyacente. Las oligurias originadas por factores extrarrenales son producidas por la disminución del aporte de líquido al riñón, sea por enfermedades que disminuyen la incorporación de agua (afecciones de la boca, cáncer de esófago o de estómago, obstrucción pilórica, etc) o bien por aumento de las pérdidas extrarrenales de líquidos (vómitos incoercibles, diarreas profusas, fístulas gastrointestinales, etc). Las oligurias producidas por alteraciones funcionales del riñón se deben fundamentalmente a la disminución del filtrado glomerular por decremento del flujo renal, por lo común simultáneas con la disminución del líquido extracelular o bien por hipotensiones acentuadas. Las oligurias de etiología renal intrínseca son consecuencias a necrosis u obstrucción tubular. Los fármacos constituyen un amplio grupo etiológico de oliguria. Las oligurias por obstrucción pueden presentarse como tales o bien como anuria (falta total de eliminación de orina).

Tabla 20.1: Aproximación diagnóstica de poliuria en base a su composición, significación clínica y presentación.

	Pérdidas apropiadas		Pérdidas inapropiadas	
	Paciente ambulatorio	Paciente hospitalizado	Paciente ambulatorio	Paciente hospitalizado
Diuresis acuosa ($Osm_u < 250$ mosmol/Kg H_2O)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Polidipsia primaria 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infusión de soluciones hipotónicas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes insípida central ▪ Diabetes insípida nefrogénica ▪ Terapia diurética (en especial con diuréticos del asa) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes insípida central post-operatoria
Diuresis de solutos ($Osm_u > 300$ mosmol/Kg H_2O)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrecarga de sodio 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrecarga de sodio ▪ Diuresis post-obstructiva 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Terapia diurética (en especial con diuréticos tipos tiazídicos) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hiperglucemia ▪ Síndrome de pérdida de sal (cerebral o renal) ▪ Alimentación con alto contenido proteico

- **Opsiuria:** Se denomina opsiuria al retardo en la eliminación del agua incorporada. En condiciones fisiológicas, la mayor parte de una carga de agua ingerida debe eliminarse dentro de las 2 horas posteriores. En las enfermedades hepáticas (cirrosis y otros estados con insuficiencia hepática), la eliminación se produce lentamente en varias horas, como consecuencia de alteraciones hormonales y hemodinámicas; si éstas se exageran, se produce la retención de agua que conduce al estado ascítico edematoso que acompaña a la cirrosis avanzada.

Edemas

El edema se define como la acumulación anormal de líquido en el espacio intersticial. El edema puede ser consecuencia del desequilibrio de las fuerzas de Starling que gobiernan el intercambio capilar. El edema puede así ser producido por incremento de la presión hidrostática capilar, disminución de la presión oncótica capilar, incremento de la presión oncótica intersticial, disminución de la presión hidrostática intersticial, obstrucción del flujo linfático o incremento de la permeabilidad capilar. Otra teoría postulada como causa del edema hace referencia a la disminución de la perfusión de la arteriola aferente. La sección de la volemia que irriga dicha zona se denomina volumen circulante efectivo y su disminución estimula el circuito renina-angiotensina-aldosterona con reabsorción de sodio y agua. La persistencia de un volumen circulante efectivo bajo genera edema por reabsorción incrementada de líquido. En última instancia, esta retención acuosa incrementa la presión hidrostática capilar, aunando de este modo ambas teorías. Las causas más frecuentes de edema por disminución del volumen circulante efectivo son la cirrosis, el síndrome nefrótico y la insuficiencia cardíaca congestiva. Las zonas donde primariamente se manifiesta el edema en las que poseen tejidos laxos, como ser párpados, genitales externos o dorso de manos. El fluido se acumula en parte siguiendo la ley de la gravedad; por tanto, después del decúbito prolongado se acentúa en los párpados y región sacra y al prolongar la estación de pie, en los tobillos. En los tejidos laxos, el edema se

reconoce mediante un suave pellizco que deja un pliegue persistente por desplazamiento del líquido subyacente. Cuando debajo de la piel hay un plano óseo resistente, la compresión con el extremo del índice forma un pozo o fovea rodeado de un rodete que persiste un tiempo; a esto se denomina signo del *godet*. El edema muy intenso se aprecia a la inspección como hinchazón generalizada y puede acumularse líquido en las cavidades serosas virtuales originando derrame paricárdico, hidrotórax (acumulación de líquido en la cavidad pleural) y ascitis (acumulación de líquido en la cavidad abdominal). La presencia de edema generalizado se denomina anasarca. La piel suele estar distendida y brillante y pueden aparecer grietas e incluso ampollas cuando la intensidad del edema es extrema. Puede observarse trasudación de líquido a través de las grietas dérmicas.

Modificaciones en el aspecto de la orina

Las características normales de la orina recién emitida consisten en ser un líquido transparente, límpido, claro, de color amarillo ámbar y sin sedimento a simple vista. Cualquier modificación en algunos de estos parámetros adquiere singular importancia para el diagnóstico de cualquier entidad subyacente.

- **Hematuria:** Normalmente la orina presenta hasta 5 hematíes por campo de gran aumento. Consecuentemente, la hematuria se define como la presencia en orina de más de 5 hematíes por campo de gran aumento. Para que la orina adquiera color de agua de lavado de carne, se requiere que contenga alrededor de 1,5 cm³ de sangre por litro. La hematuria puede ser microscópica (más de 5 hematíes por campo) o macroscópica (más de 150 hematíes por campo). El color rojo rutilante es consecuencia de hematurias originadas por extravasaciones rápidas a nivel de vasos de la pelvis renal, el uréter o la vejiga; las causas más frecuentes de este tipo de hematuria son la migración de cálculos renales, invasión tumoral, cavitación tuberculosa, ruptura de quistes, várices o angiomas. La coloración roja pardusca es consecuencia de la transformación de la hemoglobina

en hematina por acción del medio ácido del líquido tubular; las causas habituales son alteraciones glomerulares e intersticio y tubulopatías difusas o focales (glomerulonefritis o pielonefritis).

Un aspecto importante es poder identificar si el origen es alto o bajo. En la hematuria alta, las causas más frecuentes son las glomerulopatías y los hematíes presentes característicamente presentan alteraciones morfológicas (hematíes dismórficos) o bien se agregan dentro del túbulo (cilindro hemático). La sangre producida en las vías bajas se reconoce, en cambio, porque los hematíes aparecen en la orina conservados.

El momento de la micción en la que aparece la hematuria es un dato diagnóstico de suma utilidad. La hematuria que persiste durante toda la micción (hematuria total) es proveniente del riñón o de las vías urinarias altas; la hematuria presente al final de la micción (hematuria terminal) es proveniente de la vejiga y puede acompañarse en forma característica de coágulos; si la hematuria se presenta al inicio de la micción (hematuria inicial) el origen se encuentra en la uretra. La diferenciación puede ser establecida por la prueba de los tres vasos. Se indica al paciente que orine consecutivamente en cada uno de los vasos. Las hematurias altas tiñen la orina en los tres vasos; las vesicales con predominancia en el último, coincidiendo con el esfuerzo final que vacía el transfondo de la vejiga, y las ureterales en el primer vaso, cuando el principio del chorro arrastra la sangre de la uretra.

La presencia de dolor es un dato semiológico importante. La hematuria precedida de dolor agudo es consecuencia de la migración de un cálculo. Si la hematuria no es precedida de dolor y se acompaña por un dolor no cólico y presente o posterior a la micción puede ser debido a tumores o tuberculosis del tracto urinario.

La edad es otra variable de utilidad a la hora del estudio de las hematurias. La hematuria por litiasis es más frecuente en la juventud y edad adulta y en mujeres adquiere relevancia la cistitis. Entre los 40 a 60 años debe investigarse la presencia de riñón poliúístico. En la edad avanzada, tanto los tumores y enfermedades de próstata son causas muy comunes.

Por último, debe tenerse en cuenta que no toda orina de coloración rojiza es hematórica ya que la mioglobina, porfirinas, determinados alimentos y algunos fármacos (difenilhidantoína, alfa-metildopa, fenotiazina, rifampicina) pueden otorgar un color similar.

- **Orina turbia:** Normalmente la orina recién emitida es cristalina y si se la expone a un ambiente frío puede enturbiarse por precipitación de uratos y fosfatos; cuando estas sales se eliminan en exceso, forman en el recipiente que contiene la orina un sedimento blanquecino en el caso de los fosfatos y de color ladrillo o rosado en el caso de los uratos. Si la orina colocada en un tubo de ensayo se calienta sobre la llama de un mechero a gas el enturbiamiento rosado (uratos) se aclara al agregar gotas de ácido clorhídrico y la orina blanquecina (fosfatos) se aclara al agregar unas gotas de ácido acético. El enturbiamiento de la orina también puede deberse a la presencia de mucopolisacáridos debid al desprendimiento celular de la mucosa vesical inflamada. Estas mucosidades pueden adoptar forma de flóculos o filamentos, estos últimos frecuentes en la uretritis. El pus proporciona a la orina una turbiedad de tonalidad amarillo verdosa, debido a la abundancia de leucocitos en degeneración piógena, que se conglomeran formando partículas amorfas. Tratada la orina con nitrato de sodio al 10% toma un aspecto gelatinoso llamado reacción de Donnet. La turbiedad blanco amarillento también puede deberse a la presencia de esperma, lípidos o quilo (linfa). Agitando la orina con una mezcla de alcohol y de éter, que disuelve las grasas, se produce un aclaramiento.

Examen físico

El examen físico del aparato urinario consta de la inspección del abdomen, zona lumbar y genital, la palpación de las zonas mencionadas, la puñopercusión de la zona lumbar y la auscultación tanto lumbar como paraumbilical.

Inspección

La inspección debe realizarse con el paciente de decúbito dorsal y el examinador debe de-

tenerse en la evaluación ocular del abdomen. La presencia de tumoraciones puede indicar patología renal. Los tumores renales pueden exteriorizarse por abultamientos localizados o difusos. El ensanchamiento abdominal bilateral puede deberse a la presencia de riñones poliústicos. La uronefrosis de jerarquía o quistes unilaterales puede ocasionar una distensión del hemiabdomen homólogo. Debe inspeccionarse la presencia de edema de pared abdominal; un abdomen globuloso y distendido puede manifestar la presencia de ascitis.

Palpación

Bajo condiciones normales sólo puede palparse el polo inferior del riñón derecho en individuos no obesos. Existen maniobras semiológicas para llevar a cabo dicha exploración que serán descriptas a continuación.

Procedimiento bimanual de Guyon

Este método requiere que el sujeto se encuentre en decúbito dorsal y relajado (Figura 20.1). El médico debe ubicarse del mismo lado del riñón que explore. Para palpar el riñón derecho, la mano izquierda del explorador debe ser ubicada en la región lumbar del examinado y debe ejercer una presión constante y moderada con la extremidad de los dedos colocados a 5 ó 6 cm de la línea media. De esta manera la mano exploradora se encuentra en la fosa renal. La mano derecha debe ser colocada en la pared anterior, inmediatamente debajo del

reborde costal sobre el límite externo del recto anterior de ese lado. Los dedos deben quedar en un plano paralelo a la pared abdominal, el médico hace la presión con la yema de los mismos, no con la punta, y los mantiene erectos, haciendo los movimientos necesarios a expensas de la articulación metacarpofalángica; la mano derecha debe ir profundizándose hacia la pared posterior, impulsando los dedos solo en las inspiraciones hasta llegar a palpar, el riñón de ese lado, cuando está descendido o aumentado.

Peloteo renal

El examen del riñón mediante el peloteo renal se lleva a cabo mediante un procedimiento bimanual (Figura 20.2). Para la palpación del riñón derecho, los dedos de la mano izquierda deben posicionarse en la pared lumbar posterior a la altura de una línea homóloga a la hemiclavicular. Una vez posicionados, los dedos deben ejecutar impulsos secos y repetidos en la unión costo-muscular, manteniendo la mano derecha en posición plana en la pared anterior y a la altura de la línea hemiclavicular. Si la maniobra es positiva, la mano derecha percibe un suave choque intermitente que corresponde al riñón que pelotea, ante el impulso provocado por la mano situada en la región posterior o lumbar.

Para que la maniobra efectuada corresponda efectivamente a un peloteo renal, se debe tener presente las siguientes tres pautas:



Figura 20.1: Procedimiento bimanual de Guyon. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.

1. El impulso lumbar debe ser efectuado en la unión costo-muscular, ya que es la única región en donde el riñón responde a dicha maniobra.
2. El choque percibido por la mano derecha ó anterior debe ser intermitente y no permanente durante el tiempo completo en el que la mano izquierda empuja desde la región lumbar. Si la percepción está presente durante toda la maniobra, sólo manifiesta un desplazamiento en masa, característico de cualquier tumoración pasible de ser alcanzada desde la región lumbar.
3. El punto de referencia correcto donde deben posicionarse ambas manos, es la línea medioclavicular. Un posicionamiento diferente resulta en la percepción de un falso peloteo generado por la mano izquierda o posterior y transmitida por las estructuras propias del flanco homólogo, percepción tanto mayor cuanto menor sea la tonicidad de la pared abdominal del sujeto explorado.

Maniobra de Glenard

La maniobra de Glenard, descrita con el fin de identificar y clasificar las ptosis, se compone de tres tiempos: acecho, captura y escape (Figura 20.3).

- **Acecho.** Para la palpación del riñón derecho, el dedo medio de la mano izquierda debe ubicarse debajo y paralelo a la duodécima costilla y el borde superior del mismo debe alcanzar la masa sacro-lumbar.

El pulgar se deja por delante, en oposición al dedo del medio, formando con él una especie de pinza. La mano derecha, con los dedos –excepto el pulgar– alineados y dirigidos hacia arriba y afuera en el flanco derecho, va ejerciendo presión en puntos sucesivos, de abajo arriba, a lo largo de una línea que va desde el apéndice xifoides a la mitad del pliegue inguinal. La finalidad de esta mano es oponerse al desplazamiento lateral del riñón, impedir que su polo caiga hacia dentro y arriba, y llevarlo afuera, de manera que pueda ser capturado entre la pinza formada con la mano izquierda.

- **Captura.** Durante la inspiración el riñón palpable sobrepasa la pinza digitopulgar, la cual lo captura en la apnea post-inspiratoria. Si esto no se produce no existe una verdadera ptosis.
- **Escape.** En la espiración el riñón se escapa de la pinza digital, moviéndose hacia arriba o se mantiene fijo por la pinza, lo que es frecuente en la ptosis renal.

Método de Goelet

Este método es un procedimiento bimanual en donde el examinado debe estar parado, descansando el peso del cuerpo sobre el miembro inferior izquierdo, y el miembro inferior derecho debe descansar sobre una silla para relajar la pared abdominal (Figura 20.3). Para la palpación del riñón izquierdo, la mano derecha debe ubicarse plana en la zona lumbar en tanto que



Figura 20.2: Procedimiento del peloteo renal. Obsérvese que la mano izquierda del examinador se coloca en posición más lateral respecto a la maniobra de Guyón. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.

la mano izquierda debe apoyarse en el abdomen al mismo nivel en el que se encuentra la mano derecha. Se debe indicar al examinado que inspire profundo a efecto de descender el riñón, descenso que puede ser captado por los dedos de la mano izquierda.

Maniobra de Israel

Esta maniobra bimanual requiere que el examinado se encuentre en decúbito lateral derecho con el brazo pendiendo delante del tórax. La mano derecha debe apoyarse en la región lumbar; la mano izquierda debe apoyarse de

plano sobre la fosa ilíaca derecha mientras las puntas de los dedos ejercen presión durante la espiración y permanecen en acecho durante la inspiración. El riñón se reconoce al deslizarse por el pulpejo de los dedos (Figura 20.4).

Maniobra de Montenegro

Para palpar el riñón izquierdo mediante la maniobra de Montenegro, el paciente debe ubicarse en decúbito ventral (Figura 20.5). La mano derecha del examinador se coloca en la región lumbar con el extremo de los dedos índices y mayor en contacto con el espacio costo lumbar. La



Figura 20.3: Maniobra de Goelet. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.



Figura 20.4: Maniobra de Israel. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.

mano izquierda ubicada transversalmente en el abdomen, frente a la presunta masa renal, efectúa impulsos hacia arriba de modo que si se trata del riñón la mano derecha percibirá su choque.

Maniobra de Petit

Esta maniobra requiere que el paciente se encuentre en decúbito dorsal y es útil ante la imposibilidad de palpación del riñón opuesto a la posición del médico. Así, si el explorador se encuentra a la derecha del paciente y desea palpar el riñón izquierdo, debe pasar transversalmente su mano izquierda a la celda renal correspondiente. La mano derecha debe ubicarse en la pared abdominal del mismo lado. Una vez lograda dicha posición se realiza el empuje desde la zona lumbar impulsando el

órgano hacia delante con la mano izquierda y percibido con la mano derecha (Figura 20.6).

Puntos dolorosos renoureterales

Los puntos dolorosos ureterales poseen son un dato más en el examen físico del aparato urinario. Su inconstancia en las nefropatías y su presencia ocasional en otras afecciones, hacen que conserven solo un valor relativo y que mantengan cierta vigencia. La palpación de los mismos puede generar dolor en casos de inflamación, provenientes de la irritación de las raíces dorsales y primera lumbar.

Los puntos a examinar son los siguientes:

1. Posteriores
 - a. Costovertebral.
 - b. Costomuscular.



Figura 20.5: Maniobra de Montenegro. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.



Figura 20.6: Maniobra de Petit. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.

2. Anteriores

- a. Ureteral superior o pelviureteral.
- b. Ureteral medio de Hallé
- c. Ureteral inferior o yuxtavesical.

Costovertebral: Ubicado en el ángulo formado por el borde inferior de la duodécima costilla con la columna vertebral. Corresponde a la salida del duodécimo nervio

intercostal a través del agujero de conjunción (Figura 20.7).

Costomuscular: Ubicado en la unión del borde inferior de la duodécima costilla con el borde externo de la masa muscular (Figura 20.7). Corresponde a la rama perforante posterior del duodécimo intercostal en el punto en que se hace superficial.



Figura 20.7: Puntos ureterales posteriores. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.



Figura 20.8: Puntos ureterales anteriores. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.

Ureteral superior o pelviureteral: Ubicado a la altura de la línea umbilical horizontal en su intersección con el borde externo del recto anterior (Figura 20.8). Corresponde a la unión ureteropielica.

Ureteral medio: Se busca en la intersección de la línea bi-ilíaca con una línea vertical ubicada a la altura de la espina del pubis (Figura 20.8).

Ureteral inferior: Este punto se explora mediante tacto rectal o vaginal y que corresponde a la entrada del uréter en la vejiga.

Percusión

Para realizar tal maniobra sobre el riñón debe apoyarse la mano izquierda en forma plana sobre la fosa lumbar y con la mano derecha en forma de puño realizar golpes secos de me-

diana intensidad sobre el dorso de la mano izquierda (Figura 20.9). De esta manera, la energía del golpe es transmitida a las estructuras renales. La existencia de dolor manifiesta inflamación de la cápsula renal.

Auscultación

La auscultación de las regiones lumbares y los flancos ha adquirido renovado interés debido a la identificación de causas secundarias de hipertensión arterial, específicamente la presencia de soplos. La búsqueda de soplos debe realizarse con el sujeto en decúbito lateral, con los muslos flexionados sobre el abdomen (para relajar bien la pared abdominal), hundiendo profundamente el estetoscopio en la región que se ausculta y en ambiente silencioso.



Figura 20.9: Puntos ureterales anteriores. Para detalles de realización de la técnica refiérase al texto.

Bibliografía

1. Argente H., Alvarez M. .Semiologia Medica , fisiopatología , semiotecnica y propedéutica. 1º edición, Editorial medica panamericana ,Buenos Aires 2005 :1447-1454.
2. Baré GM; Califano JE. Semiotecnica, maniobras de exploración , 4º edición, Mc.Graw-Hill interamericana 1996:65-75
3. Cossio Pedro, Martinez Francisco, Semiologia Medica Fisiopatologica. 7º edición 2001: 76-77; 627-643.
4. Henry M. Seidel , Jane W. Ball ,Joyce E. Dains , G. William Benedict, Manual Mosby de exploración fisica. 3º edición , Harcout Brace 1997:610-655.
5. Hereñú R.C.Urología Clínica Buenos Aires , El Ateneo,1995:33-38
6. Rose BD, Theodore W. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. McGraw-Hill, United States of America, 2001
7. Shaposnik F, Semiologia. 6º edición 2002 .Páginas:338-340.

Introducción

Históricamente el riñón ha sido evaluado por imágenes, mediante el urograma excretor (UE) y la radiología convencional como métodos tradicionales. Actualmente se dispone de una amplia gama de modalidades diagnósticas que permiten, no sólo el estudio de la anatomía renal, sino también de sus estructuras vasculares, excreción, su hemodinamia, la vía urinaria y el retroperitoneo que lo rodea.

Dentro del bagaje de metodología diagnóstica contamos con la tomografía computada (CT) con técnicas angiográficas, CT multicorte (CTMC), urografía por CT, la resonancia magnética (RMI) y uorresonancia, la ecografía y el método doppler y medicina nuclear. Además se recurre en forma habitual a las metodologías tradicionales que comprenden radiología y angiografía convencional, urograma excretor y cistouretrografía mic-

cional (CUMS), esta última para evaluación preponderante de uréteres en caso de reflujo, vejiga urinaria y uretra. A los fines prácticos, hablaremos de CTMD como sinónimo de tomografía computada debido a que actualmente la gran mayoría de los tomógrafos cuentan con un sistema de detectores múltiples. No obstante, debe tenerse en perspectiva que persisten algunos tomógrafos unicorte o helicoidales en los cuales pueden existir limitaciones para la adquisición de secuencias de imágenes con técnicas dinámicas debidos a las especificaciones técnicas de los mismos.

Tomografía computada multicorte

La CTMC es la técnica de estudio renal por excelencia ya que permite evaluar no solo la anatomía renal y abdominal, sino también las lesiones del aparato genitourinario y de los vasos. La misma consta de un estudio en múlti-

ples fases en la cual se realiza una secuencia sin contraste para evaluar fundamentalmente la posición renal y la presencia de calcificaciones o litiasis; una fase arterial tras la administración de contraste endovenoso yodado en la cual se identifica la captación precoz del mismo por lesiones tumorales renales (típicamente hipervasculares), logrando además evaluar adecuadamente los vasos arteriales, con lo cual se suele reemplazar a la angiografía convencional. Posteriormente el estudio se continúa con un nuevo barrido que evalúa el patrón de perfusión renal, la captación parenquimatosa, la diferenciación córtico-medular y las estructuras venosas (éstas últimas de importancia crucial debido a la tendencia de los carcinomas renales de invadir a las venas renales). El estudio se sigue de una última secuencia que equivale a la fase pielográfica y permite evaluar la excreción renal, la pelvis renal, los uréteres y la vejiga urinaria (esta secuencia suele reemplazar al UE debido a que brinda mayor definición anatómica y de resolución de contrastes). Además, la CTMC debido a que adquiere un volumen de datos con una colimación fina, permite un reformateo de las imágenes para obtener se-



Figura 21.1: Estructura anatómica renal normal mediante tomografía computada coronal oblicua.

cuencias coronales, oblicuas y sagitales, así como el solapamiento de las mismas, con el fin de conseguir imágenes similares a la urografía convencional pero con mejor definición. La contrapartida de este estudio, a pesar de su

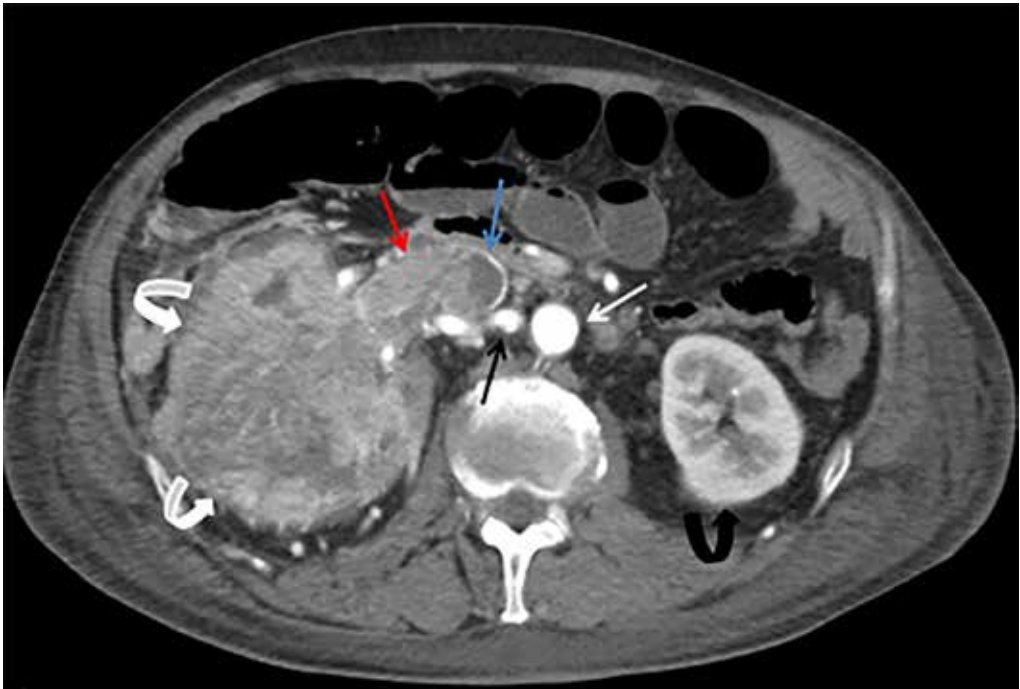


Figura 21.2: Fase arterial de una tomografía computada axial donde se muestra el riñón izquierdo normal y el riñón derecho con una importante masa correspondiente a carcinoma.

alta disponibilidad y la rápida adquisición de las secuencias, es que expone al paciente a altas dosis de radiación además de la necesidad de usar contraste yodado el cual es pasible de ocasionar reacciones adversas graves.

En la Figura 21.1 se muestra una CT coronal oblicua en average de abdomen en la cual se visualiza la anatomía renal. Nótese la aorta abdominal con múltiples calcificaciones parietales (flecha curva negra). Se identifican los vasos renales: arteria renal (flecha blanca) y vena renal (flecha negra). Obsérvese además la diferenciación corteza (flechas blancas curva)-médula (flechas amarillas).

En la Figura 21.2 se muestra una CT axial en fase arterial de abdomen donde se visualiza extenso carcinoma de células renales (flechas curvas blancas) que reemplaza a la totalidad del parénquima renal en este corte. La lesión se extiende involucrando a la vena renal homolateral (flecha roja) y a la vena cava inferior (flecha azul). Nótese el intenso realce de la lesión en fase arterial. Arteria renal derecha (flecha negra), arteria aorta (flecha blanca). Riñón izquierdo de características tomográficas habituales (flecha curva negra).

En la Figura 21.3 se muestra una CT sagital oblicua en fase arterial de abdomen en reconstrucción con protocolo de máxima in-

tensidad de proyección para jerarquizar las estructuras vasculares donde se evidencia a la arteria renal izquierda (flecha curva blanca) la cual presenta un defecto de opacificación a nivel del hilio renal comprometiendo a la rama posterior de la misma (flecha roja), hallazgo compatible con trombosis segmentaria. Nótese áreas de isquemia córtico medular (flechas negras). Vena renal izquierda (flecha blanca) parcialmente contrastada debido a la fase.

Resonancia magnética nuclear

La RMI y sus modalidades angiográficas y de uroRMI se están promocionando como técnicas de estudio renal con el fin de reemplazar (y generalmente complementar) a la CTMD debido a la ausencia de radiación de la misma y a los bajos índices de reacciones alérgicas de la sustancia de contraste endovenoso. Dicha modalidad de estudio aporta resultados similares a la CTMD (con el enorme beneficio de la no exposición a radiación ionizante) permitiendo realizar estudios angiográficos, anatómicos y hemodinámicos del riñón, evidenciando además las características de las vías excretoras y el patrón de concentración parenquimatosa y de excreción de contraste. Debido a su mayor capacidad de discriminación de tejidos blandos permite un adecuado estudio de los mismos. Como contrapartida es un estudio que requiere un tiempo prolongado para la adquisición de las secuencias. Su disponibilidad y su costo limitan su accesibilidad, se precisa de un resonador de alto campo para lograr realizar todas las secuencias con una calidad de imagen ideal, y existe el riesgo de la presentación de fibrosis sistémica nefrogénica como complicación, a largo plazo, por exposición a la sustancia de contraste paramagnética (gadolinio).

Los estudios de medicina nuclear son seguros y mínimamente invasivos, utilizando habitualmente dosis menores o similares de radiación que los procedimientos radiológicos alternativos. Se puede utilizar a la gammagrafía renal para caracterizar procesos obstructivos del sistema colector renal, evaluar el reflujo vésico-ureteral, la hipertensión de origen renovascular, masas renales y pielonefritis entre otras. Adicionalmente, algunos radiofármacos



Figura 21.3: Tomografía computada sagital oblicua donde se evidencian estructuras vasculares renales.

presentan buena utilidad en estudios funcionales, permitiendo explorar parámetros de función renal tales como flujo renal, función diferencial, ritmo de filtrado glomerular y flujo plasmático renal efectivo. A pesar de su escasa representación anatómica pueden reemplazar en ocasiones a la CTMD y RMI ante pacientes con antecedentes de alergia grave al contraste o que, por otros motivos, no pueden someterse a dichos métodos de exploración.

En la Figura 21.4 se muestra una resonancia magnética en fase excretora en secuencia 3D ponderada en T1, vista coronal, en la cual se observa doble vía excretora derecha, con uréter que drena el polo superior homolateral (flecha blanca) y desemboca en la vejiga cuadralmente respecto de su análogo, en concordancia con la ley de Weighhart-Meiyers. Nótese además, la torusidad del mismo con dilatación del sistema pielocalicial del polo superior, asociado a pérdida de la morfología de los cálices (flecha curva blanca). Cáliz medio e inferior derecho de morfología habitual, con representación adecuada de los cálices (flechas rojas) drenando en uréter el cual desemboca en vejiga medial y superior-



Figura 21.4: Resonancia magnética en fase excretora que muestra el sistema excretor renal derecho normal y el izquierdo patológico.

mente respecto a su homólogo derecho. Riñón izquierdo sin alteraciones anatómicas (flecha curva roja). Vejiga urinaria parcialmente replecionada (flecha curva negra).

En la Figura 21.5 se muestra una imagen de uro-resonancia en corte coronal en secuencia 3D ponderada en T1, (fase excretora), en la cual se evidencia a ambos riñones de morfología respetada (flecha curva blanca), así como al sistema excretor: cálices mayor, medio e inferior (flecha negra), pelvis renal (flecha blanca) y uréter en toda su extensión (flecha amarilla curva). Nótese la vejiga de repleción completa y homogénea (flecha negra curva). Véase además los vasos retroperitoneales (flechas amarillas): vena cava inferior a la derecha y arteria aorta abdominal a la izquierda.

Ecografía

Otra metodología de estudio de amplia de distribución y de bajo costo que permite una adecuada aproximación a la exploración renal es la ecografía y su complemento la técnica doppler. La misma evalúa las características anatómicas del riñón, sus vasos, estructuras adyacentes, así como las características de la vía excretora y el flujo vascular. El componente doppler de la

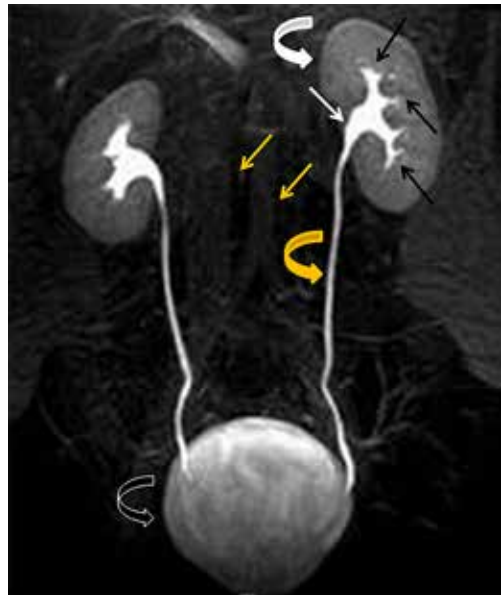


Figura 21.5: Uroresonancia en corte coronal donde se identifican a ambos riñones con morfología normal.

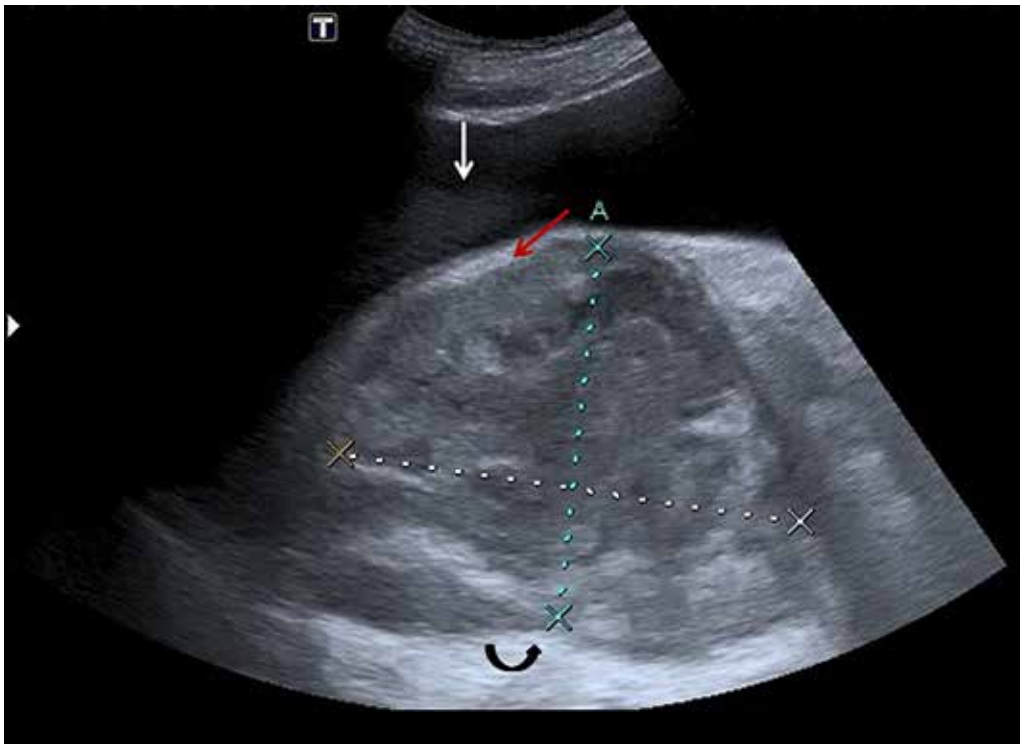


Figura 21.6: Imagen ecográfica longitudinal del riñón que muestra una importante masa renal.

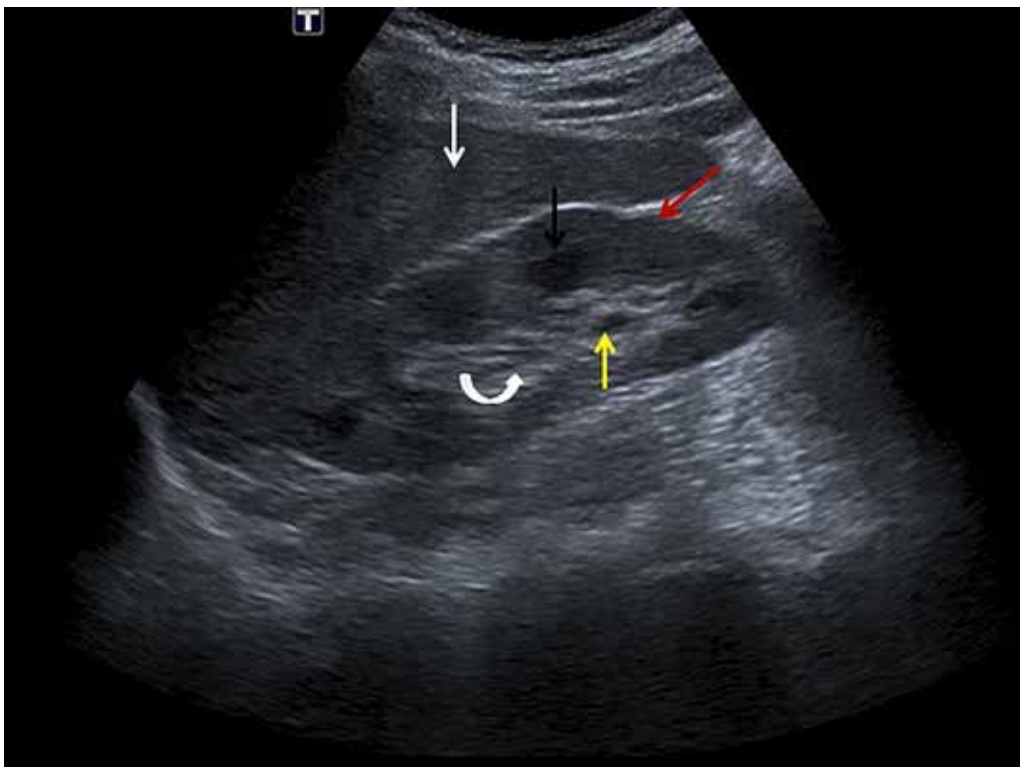


Figura 21.7: Imagen ecográfica renal que muestra las estructuras renales normales.

ecografía es indispensable para el estudio de la perfusión renal, con la finalidad de reconocer trombosis renales, reducción de los diámetros de las arterias renales ante sospecha de estenosis, así como el patrón vascular del flujo, el cual presenta distintos comportamientos en procesos infecciosos, neoplásicos, obstructivos e inflamatorios. Por otra parte, al ser un estudio dinámico, permite la exploración de alteraciones de la movilidad renal (como es la ptosis renal), la presencia de flujo ureteral y de lesiones intravesicales.

La Figura 21.6 muestra una imagen ecográfica longitudinal del riñón derecho donde se visualiza una extensa masa (delimitada entre cruces) que compromete la totalidad del mismo. Dicha masa produce una marcada alteración del riñón afectado, caracterizándose por áreas hipo e hiperecogénicas. La flecha roja marca el espacio grasa perirrenal que divide al riñón del hígado (flecha blanca). Las imágenes por ecografía doppler no evidenciaron compromiso de los vasos renales.

En la Figura 21.7 se muestra una imagen ecográfica longitudinal del riñón derecho anatómicamente normal, en la cual se identifican diferentes estructuras del mismo: corteza re-

nal (flecha roja), médula renal (flecha negra), tejido grasa de la pelvis renal (flecha blanca curva) y porción de la vía urinaria (flecha amarilla). Anterior y lateralmente se visualiza parte del parénquima hepático (flecha recta blanca).

En la Figura 21.8 se muestra una imagen ecográfica longitudinal del riñón derecho donde con efecto doppler color solicitada para evaluación de estenosis renal (en paciente en estudio por hipertensión de causa no filiada), se visualizan las estructuras vasculares renales: arterias representadas en gamas de rojo, venas en tonos de azul. Abajo se evidencia el patrón al doppler de la arteria renal. El estudio en este caso se encuentra dentro de la norma.

Radiología

A pesar de que las técnicas explicitadas previamente son relativamente modernas y han desplazado en gran parte a los procedimientos de diagnóstico radiológico de antaño, estos últimos suelen utilizarse con frecuencia debido a su alta disponibilidad, bajo costo y su relativa baja dosis de exposición a radiación ionizante a los pacientes.



Figura 21.8: Ecografía renal con efecto doppler dentro de parámetros normales.

La radiografía directa renovesical con técnica idónea que abarque la desde la sínfisis pubiana hasta las bases pulmonares, permite una correcta exploración del abdomen y sus estructuras, otorgando la facultad de discriminar la presencia de alteraciones en un grupo significativo de pacientes. La misma se utiliza habitualmente como método de exploración inicial ante la mayoría de las entidades patológicas que involucran al riñón, permitiendo evaluar las siluetas renales, la presencia de lesiones litiasis, las vías excretoras y vejiga en forma somera. Así mismo aporta información respecto de alteraciones de los músculos psoas, las cavidades abdominales, las estructuras óseas y los vasos abdominales. Sin embargo, y debido a la escasa definición de contrastes que suelen tener en relación a interposición gaseosa y artefactos de la imagen, la misma se utiliza primordialmente para una evaluación superficial del riñón y la vía excretora.

El urograma excretor en una técnica de radiología convencional que a lo largo de los años ha servido como metodología diagnóstica efectiva para la exploración de la anatomía renal y el estudio de la vía excretora. En la actualidad su uso se reduce primordialmente a la evaluación de alteraciones de la vía excretora tanto congénitas como adquiridas y al estudio de trastornos anatómicos del riñón tales como mal rotaciones y ptosis renal. Cabe destacar que debido al cierto dinamismo que implica la obtención de imágenes en secuencia cronométrica (la cual caracteriza el estudio), el urograma excretor otorga la funcionalidad de explorar el patrón de captación del contraste yodado administrado por vía endovenosa por el parénquima renal.

Otra técnica de estudio del riñón, aunque forma indirecta, es la cistouretrografía miccional seriada (CUMS). La misma consiste en la instilación por vía uretral o eventualmente por sonda vesical, de sustancia de contraste yodada al interior de la uretra y vejiga urinaria. Su utilidad radica en que nos permite evaluar procesos obstructivos de la vía urinaria localizados a nivel de la uretra (principalmente en la porción prostática de la misma) y reflujo vésico-ureteral, condicionando ambos procesos alteraciones renales de tipo obstructivo, dilatación pie-

localicial y eventualmente hidronefrosis, cuya gravedad estará determinada por la evolutividad del proceso patológico subyacente.



Figura 21.9: Radiografía directa renovesical que muestra litiasis de riñón derecho.



Figura 21.10: Radiografía directa renovesical dentro de parámetros normales.

La Figura 21.9 muestra una Rx directa renovesical en decúbito supino. Nótese la presencia de litiasis de aspecto coraliforme que involucra a los cálices mayor inferior y medio derecho (flechas negras). Silueta renal derecha (flecha blanca curva), sombra del psoas derecho (flecha blanca), sínfisis pubiana (flecha amarilla). Aire en intestino delgado en flanco izquierdo (flecha roja).

La Figura 21.10 muestra una Rx directa renovesical en decúbito supino, nótese la base pulmonar izquierda (flecha curva negra) y la sínfisis pubiana (flecha blanca). Silueta renal bilateral (flechas curva blancas). Silueta del psoas izquierdo (flecha rojo). Sombra de la vejiga urinaria (flecha blanca).

La Figura 21.11 muestra un urograma excretor en fase excretora donde se identifica a la silueta renal bilateral (flechas curvas blan-

cas), papilas (flechas amarillas); Cálices medio, superior e inferior izquierdo (flechas negras), pelvis renal (flecha roja). Obsérvese el uréter de calibre normal, sin estenosis (flecha blanca), así como la vejiga parcialmente replecionada, de contornos regulares (flecha curva negra).

La Figura 21.12 muestra un urograma excretor en fase excretora. Obsérvese la silueta renal derecha (flecha curva blanca) en posición más cuadal respecto a lo habitual, compatible con ectopía renal. Adicionalmente se evidencia alteración de la visualización de los cálices (flechas amarillas) y pelvis renal derecha (flecha negra) con respecto a la proyección, hallazgo sugerente de mal rotación. Uréter izquierdo opacificado en su tercio superior (flecha blanca), vejiga con con contraste en su interior (flecha negra curva).



Figura 21.11: Urograma excretor en fase excretora dentro de parámetros normales.

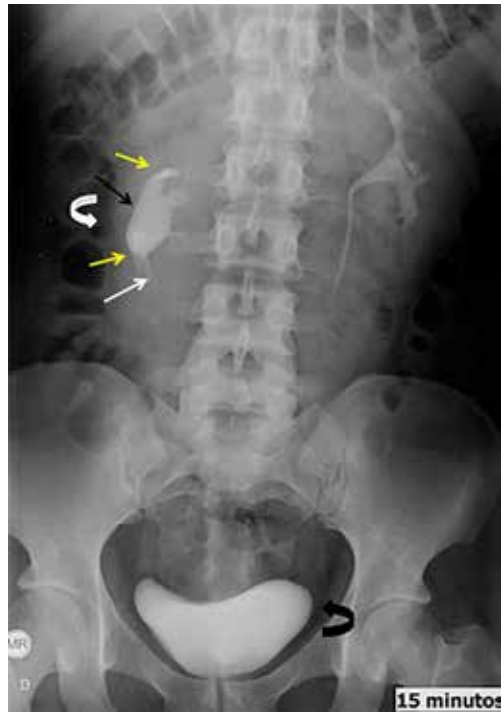


Figura 21.12: Urograma excretor en fase excretora que muestra ectopía renal derecha y mal rotación renal izquierda.

Bibliografía

1. Brant E, Helms Clyde. Fundamentos de Radiología diagnóstica, 3ª edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
2. Federle M, Brooke Jeffrey R, Woodward P, Borhani A. Diagnóstico por imagen-Abdomen, 2ª edición. Marbán Libros, 2011.
3. Gimenez R. Manual de Diagnóstico por Imágenes y Terapia Radiante.
4. Lee J K, Sagel S, Stanley R, Heiken J. Body TC con correlación RM, 4ª edición. Marbán Libros, 2007.
5. Lawrentschuk N, Gani J, Riordan R, Esler S, Bolton DM. Multidetector computed tomography vs magnetic resonance imaging for defining the upper limit of tumour thrombus in renal cell carcinoma: a study and review. *BJU Int.* 2005 Aug;96(3):291-5.
6. Zagoria RJ, Dyer RB, Wolfman NT, Hinn GC, Chen YM. Radiology in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma. *Crit Rev Diagn Imaging.* 1990;31(1):81-115.
7. Management of kidney cancer: canadian kidney cancer forum consensus update 2011. *Can Urol Assoc J.* 2012 Feb;6(1):16-22. doi: 10.5489/cuaj.11273.
8. Hallscheidt PJ¹, Bock M, Riedasch G, Zuna I, Schoenberg SO, Autschbach F, Soder M, Noeldge G. Diagnostic accuracy of staging renal cell carcinomas using multidetector-row computed tomography and magnetic resonance imaging: a prospective study with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 2004 May-Jun;28(3):333-9.

Semiología renal 3

Análisis de orina

22

Aranalde G., Pijoán M., Conde H.

Introducción

El análisis de orina ha sido uno de los exámenes complementarios más importante en el examen físico. Ya Hipócrates infería la existencia de una enfermedad grave cuando la orina presentaba “espuma”, situación compatible con proteinuria severa. Las características a tener en cuenta en el momento de la toma de orina son varias. En primer lugar debe efectuarse una correcta limpieza de los genitales y un enjuague abundante de la zona con agua limpia. Preferentemente se debe recolectar la orina correspondiente a la primera micción al levantarse. Se debe dejar caer una pequeña cantidad previo a la recolección propiamente dicha. El último chorro de orina también se descarta. Existen otros métodos para la toma de orina entre los que se encuentran la toma por cateterismo y por aspiración suprapúbica. El cateterismo se utiliza en situaciones espe-

ciales tales como dificultades para orinar y en mujeres para evitar la contaminación vaginal, no obstante el cateterismo vesical lleva implícito el riesgo de introducir microorganismos y desarrollar una infección del tracto urinario. La punción suprapúbica para recolección de muestra de orina se reserva para ocasiones especiales ya que es un método que requiere la punción directa de la vejiga distendida.

El momento de recolección de la orina es durante la mañana con la primera orina emitida. En determinados cuadros, el momento adecuado varía en distintos momentos del día. Por ejemplo, para determinar la presencia de glucosuria, la muestra es más representativa a las 2-3 horas postprandiales. Para determinar la presencia de urobilinógeno, la muestra tomada a las primeras horas de la tarde (14:00 a 16:00 hrs) es la más adecuada. La recolección de orina durante 24 horas es útil para determinar el clearance de creatinina y la excreción de ciertos compuestos cuya excreción urinaria no

es uniforme durante todo el día. Para la recolección de una muestra de orina de 24 horas, el paciente debe vaciar la vejiga y desechar el volumen emitido en la primera micción. Habitualmente se indica comenzar la recolección a las 8:00 am. A partir de ese momento debe recolectar toda la orina durante 24 horas incluida la emitida a las 8:00 am del día siguiente.

El volumen a recoger debe situarse entre 40 a 60 ml de orina en un recipiente limpio que posteriormente se aparta del chorro de orina. La muestra así obtenida debe ser remitida al laboratorio entre los 30 a 60 minutos. Si no es posible debe refrigerarse hasta el momento del examen. Existen determinados conservantes que pueden ser utilizados en la práctica si bien no es una técnica habitual y, en la mayoría de los centros, no son utilizados. Entre ellos se encuentran la formalina, el tolueno, el timol, el cloroformo, el ácido bórico y la clorhexidina.

El análisis de la orina consta de tres aspectos:

1. Examen físico
2. Examen químico
3. Examen del sedimento

Examen físico

El examen físico de la orina debe cumplimentarse con el análisis del color y densidad/osmolaridad urinarias.

Color: Las características normales de la orina recién emitida consiste en ser un líquido transparente, límpido, claro, de color amarillo ámbar y sin sedimento a simple vista. Sin embargo, puede haber variabilidad del color en situaciones no patológicas o ser manifestación de una patología subyacente (Tabla 22.1).

Densidad - osmolaridad: La densidad es una medida indirecta del grado de concentración urinaria. La densidad o gravedad específica se define como el cociente del peso de un volumen de orina y el peso del mismo volumen de agua destilada a una temperatura constante. A diferencia de la osmolaridad, no depende sólo del número de partículas presentes sino también del peso de las mismas. El valor normal de densidad urinaria se sitúa entre 1.010 a 1.035 (la densidad del agua es 1.000) y depende fundamentalmente del estado de hidratación. La disminución en la ingesta o aporte de líquidos genera una orina con alta densidad

Tabla 22.1: Algunas entidades patológicas y no patológicas que modifican el color de la orina.

<i>Color de la orina</i>	<i>Entidades modificadoras del color</i>	
	<i>No patológicas</i>	<i>Patológicas</i>
Blanco	- Fosfato - Cremas vaginales	- Quilo - Pus
Amarillo – Ambar – Naranja	- Orina concentrada - Rifampicina - Sulfasalazina - Alimentos ricos en caroteno	- Bilirrubina - Urobilina
Rosada – Rojo	- Alimentos - Difenilhidantoína - Metildopa - Fenotiazina	- Eritrocitos - Hemoglobina - Mioglobina - Porfirinas
Rojo – púrpura		- Porfobilina - Uroporfirina - Porfobilinógeno
Castaño – negro	- Hierro - Levodopa - Cloroquina - Metildopa	- Bilirrubina - Melanina - Mioglobina - Metahemoglobina
Azul – verde	- Vitamina B - Amitriptilina - Triamtireno	- Biliverdina - Pseudomonas

urinaria, reflejo de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y estructura tubular indemne. La presencia constante de una orina con densidad menor a 1.007 se denomina *hipostenuria*. Se estima que el filtrado glomerular posee una densidad de 1.007, por lo tanto la hipostenuria indica alteración en la capacidad de concentración ya que los procesos tubulares de reabsorción estarían alterados. En el otro extremo la presencia de una orina con alta densidad urinaria se denomina *hiperestenuria* y puede manifestar una restricción acuosa. Un valor de densidad urinaria de 1.010 es denominada *isostenuria* y manifiesta un déficit de reabsorción tubular, debido a que anteriormente se creía que la densidad del filtrado glomerular era de 1.010. No existe un “valor normal” de densidad urinaria, la lectura de los valores deben ser interpretados como apropiados o inapropiados para una situación determinada. Así, ante un incremento en la ingesta de líquidos, un valor de densidad urinaria baja (por ejemplo de 1.010) es adecuado y representa una respuesta adaptativa fisiológica para mantener la homeostasis. Sin embargo el mismo valor es inapropiado si el paciente se encuentra deshidratado reflejando un déficit en la capacidad de concentración.

La osmolaridad urinaria depende solamente del número de partículas presentes en la orina y, a diferencia de la densidad, es independiente del peso de las mismas. Debido a dicha independencia, la osmolaridad constituye un mejor indicador de la capacidad de concentración y dilución urinarias respecto a la densidad.

Bajo condiciones normales, existe una relación entre osmolaridad y densidad. La densidad del agua pura es de 1.000 y la osmolaridad es 0 (cero) debido a que no existen partículas. A partir de dicho valor, cada incremento de 1 unidad de densidad es equivalente a 40 mosmoles. El filtrado glomerular es isoosmótico al plasma, por lo tanto, el valor correspondiente es de 300 mOsm (miliosmolar), dicho valor corresponde a una densidad teórica de 1.007 (300/40). De esta manera, una densidad de 1.010 es equivalente a 400 mOsm, una densidad de 1.020 es correlativa con una osmolaridad de 800 mOsm, etc. Con una dieta libre de electrolitos y baja en proteínas, la excreción de

solutos diarios puede caer hasta 200 mosmoles, en tanto que con una dieta rica en proteínas junto a una máxima estimulación de la ADH, se puede alcanzar la máxima concentración urinaria, la cual es determinada por la hipertonicidad medular, que ronda en 1.200 mOsm. Consecuentemente es imposible especificar un valor normal de osmolaridad urinaria, ya que los osmoles excretados varían ampliamente con la ingesta.

Examen químico

El examen químico de la orina incluye la determinación del pH, ionograma, glucosuria, proteinuria, cetonas, bilirrubina, urobilinógeno, detección de sangre oculta, nitritos y estearasa leucocitaria.

pH: El valor del pH urinario puede variar entre 4,5 a 8,0 si bien el valor promedio se encuentra alrededor de 6,0. Al igual que la densidad y osmolaridad urinaria no puede establecerse un valor normal para el pH urinario, ya que el mismo es reflejo de la excreción de hidrogeniones (H^+) para un estado dado. La presencia de orina alcalina o ácida puede reflejar procesos apropiados o inapropiados para un momento en particular. La orina ácida puede ser reflejo de procesos fisiológicos tales como la corrección de una acidosis metabólica, pero puede reflejar la presencia de patologías subyacente tales como una infección urinaria por *Escherichia Coli* ó *Micobacterium Tuberculosis*. Contrariamente, una orina alcalina puede ser reflejo de la corrección de una alcalosis metabólica o bien manifestar una infección urinaria por *Proteus Mirabilis* ó *Pseudoma Aeruginosa*. La determinación del pH urinario es también útil para el diagnóstico de las acidosis tubulares renales o para monitorear la efectividad del tratamiento de la litiasis por ácido úrico.

Ionograma: La determinación del ionograma urinario incluye la concentración de sodio, potasio y cloro como variables habituales. La concentración urinaria de sodio refleja indirectamente el volumen circulante efectivo, definido conceptualmente como la presión sensada por los barorreceptores intrarrenales dependiente del volumen plasmático (a su vez dependiente del volumen sanguíneo y del lí-

quido extracelular). Ante una disminución del volumen circulante efectivo se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona que culmina con la reabsorción de agua y sodio y excreción de potasio e hidrógeno. Esto justifica la presencia de sodio urinario menor a 20 mEq/l, potasio urinario alto y orina ácida (patrón urinario de hiperaldosteronismo). La presencia de sodio urinario mayor a 20-40 mEq/l es, consecuentemente, indicador de normo o hipervolemia. De este modo, existe una relación directa entre el líquido extracelular, volumen plasmático y volumen circulante efectivo; la disminución del líquido extracelular repercute en un decremento del volumen plasmático y, por ende, en el volumen circulante efectivo. La concentración urinaria de cloro guarda cierto paralelismo con la del sodio ya que usualmente es reabsorbido en forma concomitante con el mismo. Pero esta lógica no se cumple cuando el sodio es reabsorbido junto a otro anión. Existen dos entidades muy frecuentemente presentes en la práctica clínica en donde la valoración del cloro urinario posee más importancia que el sodio urinario para la estimación de la volemia: la alcalosis metabólica y la diarrea. La concentración urinaria de potasio con una dieta habitual se encuentra alrededor de los 90 mEq/día. Si bien existen varios índices urinarios para evaluar la excreción de potasio, los más fidedignos y utilizados en forma habitual son la cuantificación de la excreción de potasio urinario en orina de 24 horas y el balance transtubular de potasio.

Glucosuria: En condiciones normales no existe glucosa en orina. La presencia de la misma, denominada glucosuria, refleja patología subyacente. La glucosuria depende de la glucemia y de la reabsorción tubular. A partir de una concentración plasmática superior a 180 mg/dl (umbral de la glucosa), la glucosuria es evidente. La saturación de los mecanismos de reabsorción tubular también origina glucosuria, situación que se alcanza con un máximo tubular (T_m) de 340 mg/min (Capítulo 13). La sensibilidad de las tiras reactivas para la detección de glucosuria se encuentra entre los 40 a 75 mg/dl según cada fabricante. Es importante destacar que pueden existir casos falsos positivos (tira reactiva positiva sin proteinuria)

y falsos negativos (tira reactiva negativa en presencia de proteinuria). Los falsos positivos son debidos a contaminación por agentes oxidantes y detergentes. Los casos falsos negativos son secundarios a altos niveles de ácido ascórbico, altos niveles de cetonas, alta densidad, bajas temperaturas e inadecuada conservación de la muestra.

Proteínas: En condiciones normales, sólo una muy pequeña cantidad de proteínas de bajo peso molecular es filtrada a nivel glomerular. Con independencia de su carga, las moléculas con un radio inferior a 18 angströms (Å) filtran libremente, mientras que aquellas con radio molecular superior a 45 Å no filtran en absoluto. Dentro de este intervalo de tamaños, para un determinado radio molecular, las moléculas catiónicas filtran más fácilmente que las aniónicas. La albúmina es la proteína plasmática que posee mayor concentración con valor promedio de 50 g/l y, a pesar de las limitaciones impuestas por la barrera de filtración glomerular, una fracción de la misma es efectivamente filtrada. La concentración de albúmina en el líquido filtrado suele ser de 10 mg/l (alrededor del 0,02% de la concentración plasmática). En consecuencia, debido al importante volumen filtrado diariamente (180 l/día), la cantidad de albúmina filtrada es de 1,8 gr/día. Sin embargo, la concentración de albúmina en la orina es baja, lo cual indica la presencia de mecanismos reabsortivos. A esta carga de albúmina filtrada, más las proteínas de bajo peso molecular se suma la proteína de Tamm-Horsfall que es segregada por los túbulos renales. En conclusión, bajo condiciones normales se detecta una media de 80 ± 24 mg/día de proteínas; *el límite normal es 150 mg/día en adultos y 140 mg/m²/día en niños*. El 50% de esta proteinuria fisiológica corresponde a proteínas de origen plasmático, sobre todo albúmina (5-30 mg/día), mientras que la otra mitad corresponde a proteínas de bajo peso molecular y las provenientes de la secreción tubular que corresponden, en una gran proporción, a la proteína de Tamm-Horsfall (10 a 60 mg/día). La presencia patológica de albúmina en orina (> 30 mg/día) reviste particular importancia ya que es un elemento indicativo de daño endotelial precoz. El aumento de la excreción urinaria de albúmina más allá

Tabla 22.2: Valores normales y patológicos de proteínas en orina.

<i>Compuesto</i>	<i>Rango normal</i>	<i>Valores patológicos</i>
Proteínas urinarias	< 150 mg/día	> 150 mg/día
Albumina urinaria	< 30 mg/día	> 30 mg/día

Tabla 22.3: Correlación cuali-cuantitativa de las proteínas en orina con la utilización de tiras reactivas.

	<i>N-Multistix</i>	<i>Chemstrip</i>
Trazas	5-20	6-20
+	30	30
++	100	100
+++	300	≥ 500
++++	> 2.000	

de estos valores es patológico. La presencia de albuminuria dentro del rango de 30 a 300 mg/día se denomina microalbuminuria, valores por encima de 300 mg/día son denominados macroalbuminuria. De este modo la presencia de proteínas urinarias puede encontrarse dentro del rango normal o patológico si superan los límites establecidos (Tabla 22.2).

Es importante tener en cuenta dos conceptos: 1) puede existir proteinuria sin microalbuminuria (proteínas urinarias > 150 mg/día y albúmina urinaria < 30 mg/día) y 2) la presencia de microalbuminuria no implica necesariamente la coexistencia de proteinuria (proteínas urinarias < 150 mg/día y albúmina urinaria > 30 mg/día).

La forma habitual de informar la presencia de proteínas urinarias es en formas de cruces mediante el empleo de tiras reactivas, existiendo una cercana correlación entre la cantidad de cruces (desde trazas hasta +++) y la cantidad presente de proteínas. Si bien la sensibilidad de las tiras reactivas es variable, la concentración de proteínas urinarias mayores a 5 mg/dl es detectada por este método (Tabla 22.3).

Entre los casos falsos positivos se encuentra la orina alcalina altamente neutralizada, situación que puede ser consecuencia de la utilización de medicación alcalina o por tiempo prolongado de almacenamiento de la muestra. Los casos falsos negativos se presentan en orinas diluidas cuando proteínas diferentes de la albúmina se encuentran en altas concentraciones.

Cetonas: Las cetonas son los productos fi-

nales del catabolismo de los ácidos grasos (Figura 22.1). Los cuerpos cetónicos son al ácido acetoacético, el ácido beta-hidroxi-butirato y la acetona. Normalmente existe baja concentración de cetonas en sangre (2-4 mg/dl), correspondiendo 78% al ácido beta-hidroxi-butirato, 20% al ácido acetoacético y 2% a la acetona. Consecuentemente no debe existir cuerpos cetónicos en orina en condiciones fisiológicas.

Las tiras reactivas es el método más utilizado para la detección de cetonas en orina. La información se brinda de modo cualitativo como negativo, trazas, escasos, moderado y abundante según escala cromática desde el rosado claro al rojo oscuro. El nivel mínimo de detección se encuentra entre los 5 a 10 mg/dl. Al igual que la proteinuria existe una relación cuali-cuantitativa provista por el fabricante de las tiras reactivas.

Los casos falsos positivos se presentan ante orinas muy pigmentadas y ante la presencia de metabolitos de levodopa. No existen casos falsos negativos.

Bilirrubina y urobilinógeno: La bilirrubina es el producto de degradación de la hemoglobina en el sistema monocítico-macrofágico. Luego se une a la albúmina y se transporta hacia el hígado, esta forma libre o no conjugada es insoluble en agua y no es filtrable a nivel del glomérulo. A nivel hepático la bilirrubina se conjuga con el ácido glucurónico formando el di-glucurónico de bilirrubina, tornándola hidrosoluble (bilirrubina conjugada ó directa) y es excretada hacia el duodeno a través de los

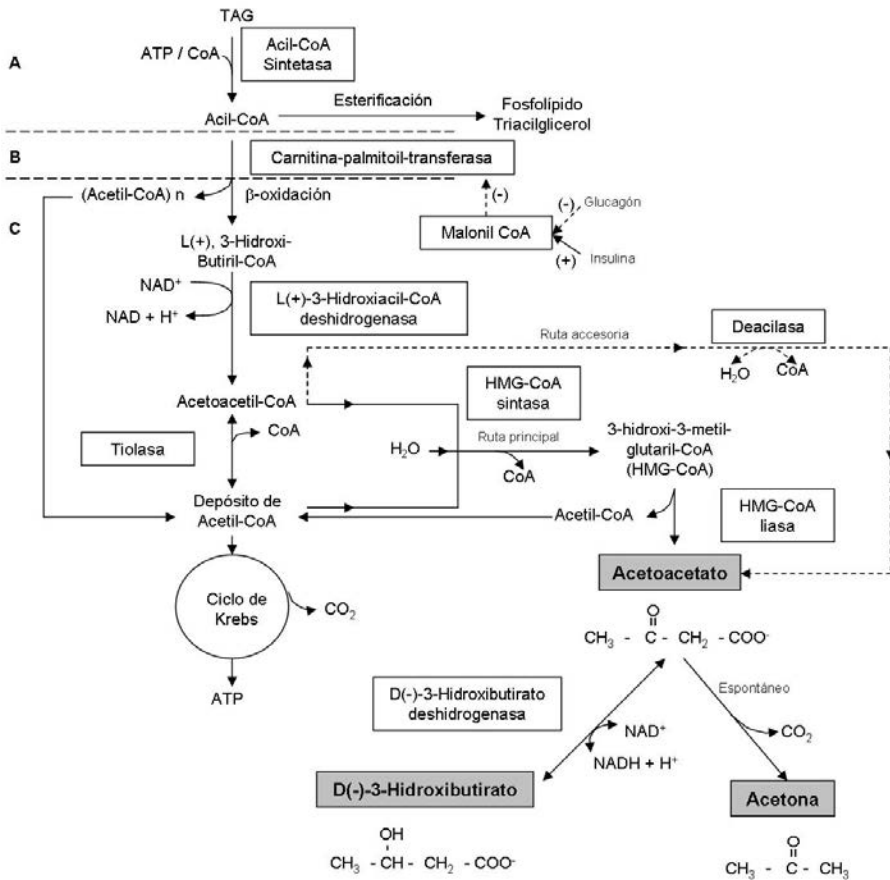


Figura 22.1: Esquema global de la cetogénesis. Se muestran tres pasos sucesivos (A) activación del ácido graso libre o triacilglicerol (TAG). Dicha activación es necesaria para posibilitar la internalización mitocondrial del mismo mediante su transformación a Acil-CoA, la cual se lleva a cabo a través de un complejo enzimática (B) localizado en la membrana mitocondrial y constituido por la carnitina-palmitoil-transferasa 1 y 2. Una vez dentro de la mitocondria (C), la formación de acetoacetyl-CoA (producto inicial para la cetogénesis) puede originarse mediante dos vías: 1) a partir de los 4 carbonos terminales de un ácido graso después de oxidación vía L(+)-3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasa ó 2) por condensación de dos moléculas de acetyl-CoA. Esto último puede ocurrir por una inversión de la reacción de la tiolasa donde 2 moléculas de acetyl-CoA se condensan para formar acetoacetyl-CoA. Así, la acetoacetyl-CoA, que es el material inicial para la cetogénesis, se origina ya sea directamente durante el curso de la β-oxidación o bien como resultado de la condensación de acetyl-CoA. El paso siguiente es la síntesis de acetoacetato (primer cuerpo cetónico sintetizado) a partir del acetoacetyl-CoA. Se han propuesto dos vías: 1) la primera es por simple desacilación, catalizada por la enzima acetoacetyl-CoA desacilasa (ruta accesoria), 2) la segunda vía implica la condensación de acetoacetyl-CoA con otra molécula de acetyl-CoA para formar 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA), catalizada por la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa. La presencia de otra enzima en las mitocondrias, la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, causa que la acetyl-CoA se separe de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, dejando acetoacetato libre. Los átomos de carbono separados de la molécula de acetyl-CoA se derivan de la molécula de acetoacetyl-CoA original. Deben estar presentes ambas enzimas en las mitocondrias para que se lleva a cabo la cetogénesis. La opinión actual favorece a la vía de la HMGCoA como la ruta principal de formación de los cuerpos cetónicos. Finalmente, el acetoacetato puede ser convertido en D(-)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA por la acción de la enzima D(-)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA deshidrogenasa, la cual se encuentra en muchos tejidos, incluyendo el hepático. El D(-)-3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA es, cuantitativamente, el cuerpo cetónico predominante que se encuentra en la sangre y orina en la cetosis.

conductos biliares. Normalmente se transloca una pequeña cantidad de bilirrubina conjugada hacia el plasma, alcanzando valores de 0,2 a 0,4

mg/dl. Debido a que la bilirrubina conjugada no se encuentra ligada a proteínas es fácilmente filtrada por el glomérulo y se excreta en ori-

na conforme su concentración plasmática. Bajo condiciones normales no se detecta bilirrubina en orina. La bilirrubina, mediante acción enzimática de bacterias intestinales, es transformada en un grupo de compuestos intermedios relacionados, denominado colectivamente como urobilinógeno. La mayoría del urobilinógeno y su variante oxidada, la urobilina, se excretan mayoritariamente en heces. Sin embargo entre un 10 a un 15% del urobilinógeno se reabsorbe hacia la sangre, vuelve al hígado y se excreta nuevamente la intestino (circuito entero-hepático). Una pequeña cantidad de este urobilinógeno se excreta en la orina alcanzando un valor aproximado de 1-4 mg/día ó < 1 unidad Ehrlich/2 horas.

La sensibilidad de las tiras reactivas para la detección de bilirrubina en orina es de 0,4-0,8 mg/dl. Los resultados falsos positivos se observan en pacientes con orina muy pigmentadas y en aquellos que reciben altas dosis de clorpromazina o fenazopiridina. Los resultados falsos negativos son consecuencia de alto contenido de ácido ascórbico (> 25 mg/dl), ante concentraciones elevadas de nitritos y cuando la muestra ha quedado expuesta a temperatura ambiente y a la luz (la bilirrubina se oxida a biliverdina).

La sensibilidad de las tiras reactivas para la detección de urobilinógeno en orina es de 0,2-0,4 mg/dl. Los resultados falsos positivos se observan en pacientes con orina muy pigmentadas y en aquellos que se encuentran recibiendo ácido aminosalicílico, sulfonamidas, metildopa, procaína y clorpromacina. Los resultados falsos negativos son consecuencia del procesamiento de muestras antiguas, conservación de la orina con formol y altas concentraciones de nitrato.

Sangre oculta: Las pruebas destinadas a detectar sangre oculta en orina incluyen la presencia de hematuria, hemoglobinuria y mioglobinuria. Normalmente existen hasta 5 eritrocitos en orina por campo de gran aumento. La presencia de mayor cantidad de estos elementos se denomina hematuria. Ésta puede ser visible a simple vista (macrohematuria) o sólo revelada por el análisis químico de la orina o mediante el examen del sedimento urinario (microhematuria). La hemoglobinuria es la presencia de hemoglobina libre en orina como resultado de la

hemólisis intravascular. La hemoglobinuria sin hematuria es resultado de la hemoglobinemia y, en teoría, no guarda relación con patología renal intrínseca si bien puede ocasionar daño renal secundario. La mioglobina es la proteína hem del músculo estriado y cumple funciones de reserva de oxígeno. Lesiones del músculo cardíaco y/o estriado ocasionan vuelco de este abundante compuesto hacia la sangre. Debido a su bajo peso molecular, la mioglobina es fácilmente filtrada a nivel glomerular. Debido a la rápida depuración de la mioglobina (a diferencia de la hemoglobina), el plasma queda incoloro a pesar de colorear de rojo la orina hasta colores marrón oscuro o negra dependiendo del nivel de mioglobinuria. Este dato es sumamente útil en el diagnóstico diferencial entre hemoglobinuria y mioglobinuria; la hemoglobinuria presenta orina roja u oscura con plasma rojo, la mioglobinuria presenta orina roja u oscura pero con plasma claro (Figura 22.2). La sensibilidad de las tiras reactivas se encuentra entre 5 a 20 eritrocitos/ml ó 0,062 mg/dl de hemoglobina. Los casos de falsos positivos son secundarios a la presencia de agentes oxidante, peroxidasas bacterianas y contaminación menstrual. Los falsos negativos son consecuencia de la presencia de alta densidad de células crenadas, formol, captopril, altas concentraciones de nitritos, ácido ascórbico mayor a 25 mg/dl y muestras no homogeneizadas.

Nitritos: La detección de nitritos es un método indirecto y rápido para la detección temprana de la bacteriuria asintomática, pero de ningún modo reemplaza al urocultivo para la confirmación de infección del tracto urinario. La mayoría de los gérmenes que producen infecciones urinarias (*Escherichia Coli*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Klebsiella* y *Proteus*) producen una enzima que reduce el nitrato urinario a nitrito. Esta reacción requiere una permanencia de orina en la vejiga por un lapso mínimo de 4 horas, motivo por el cual la muestra ideal es la primera orina de la mañana. La reacción de nitrito puede también ser utilizada para valorar el efecto del tratamiento antibiótico y para evaluar periódicamente a personas con riesgo de infecciones urinarias recurrentes tales como diabéticos y embarazadas. La sensibilidad de las tiras reactivas para la detección de nitritos es de 0,05 a 0,1 mg/dl. Los casos falsos positivos son debidos a la presencia de orinas pigmenta-

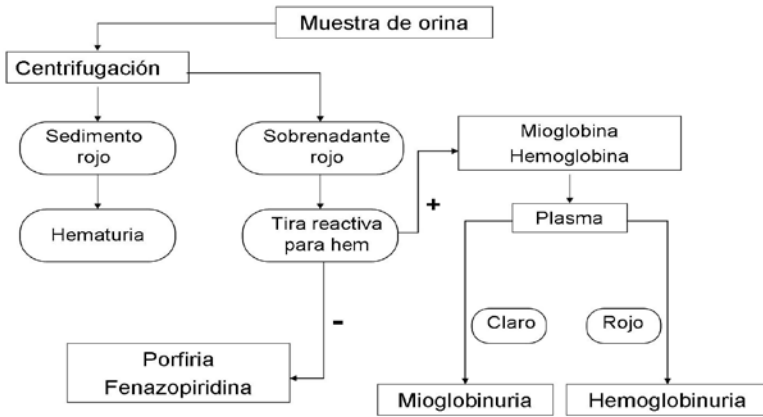


Figura 22.2: Metodología para establecer el diagnóstico diferencial entre hemoglobinuria y mioglobinuria. La centrifugación de una muestra de orina evidencia el sedimento y el sobrenadante. El sedimento rojo es indicativo de hematuria; el sobrenadante rojo indica la existencia del grupo hem y puede ser consecuencia de la presencia de hemoglobina y/o mioglobina. Para diferenciar ambos compuestos debe observarse el plasma. La mioglobinuria no colorea el plasma, la hemoglobinuria lo tiñe de color rojo ó rojizo.

das o mal conservadas. Los casos falsos negativos son consecuencia de la presencia de bacterias que no contienen reductasa, tiempo de contacto insuficiente entre las bacterias y el nitrato urinario (< 4 horas), bacterias que convierten el nitrito en nitrógeno, antibióticos, altas concentraciones de ácido ascórbico y alta densidad.

Estearasa leucocitaria: El método de estearasa leucocitaria permite la identificación de leucocitos en orina prescindiendo del examen del sedimento. Esta prueba no está destinada a determinar la concentración de leucocitos. Una ventaja de esta reacción es la identificación de leucocitos lisados y que no aparecen en el examen microscópico. La sensibilidad de las tiras reactivas es de 5 a 20 leucocitos por campo de 40X. Los casos falsos positivos son debido a agentes oxidantes, conservación de la orina en formol, orina muy pigmentada y la presencia de nitrofurantoína. Los casos falsos negativos son consecuencia de altas concentraciones de proteínas, glucosa, ácido oxálico, ácido ascórbico, gentamicina, cefalosporinas y tetraciclinas.

Examen del sedimento

El examen del sedimento urinario tiene como propósito identificar materiales insolubles presentes en la orina. Dichos elementos están representados por eritrocitos, leucocitos, células epiteliales, cristales, cilindros, moco, bacterias,

levaduras, espermatozoides y artefactos. La fuente de estos elementos puede encontrarse en la sangre, el riñón, las vías genitourinarias inferiores y la contaminación externa. Como algunos de estos elementos carecen de importancia clínica y otros poseen una importancia trascendental, el examen del sedimento urinario debe incluir la identificación y la cuantificación de los elementos presentes. El valor del análisis microscópico depende de dos factores: 1) una muestra adecuada y 2) los conocimientos del profesional que realice el estudio.

El examen del sedimento urinario se realiza bajo microscopía. Existen varias técnicas para llevarlo a cabo, entre las más utilizadas figuran la microscopía de campo claro, la microscopía de fase, la microscopía de interferencia-contraste y la utilización de luz polarizada.

Células: Las células potencialmente identificables en el sedimento urinario son los eritrocitos, leucocitos y células epiteliales del tracto urinario (Tabla 22.4).

Cristales: Una gran variedad de cristales presentes en la orina no poseen trascendencia clínica, excepto en casos de litiasis, determinados trastornos metabólicos y ante la administración de medicamentos. En la orina recién emitida no se encuentran cristales, solo pueden observarse tras un período de reposo. La presencia de determinado tipo de cristal depende del pH urinario. En orina ácida pueden estar

presentes cristales de ácido úrico, oxalato de calcio, ácido hipúrico, sulfato de calcio, cistina, leucina, tirosina, colesterol, uratos amorfos, uratos de sodio y cristales de drogas sulfonamidas y de material de contraste (Tabla 22.5). En la orina alcalina pueden aparecer fosfatos triples, fosfatos amorfos, carbonato de calcio, fosfato de calcio y biurato de amonio (Tabla 22.6).

Cilindros: Los cilindros son estructuras de elementos presentes en el fluido tubular y tienen su origen dentro de dichas estructuras. En particular, el sitio de formación lo constituyen los túbulos distales y colectores, en donde la

orina alcanza su máxima concentración y acidificación. Los factores involucrados en la formación de cilindros son la estasis urinaria, la acidez, elevada concentración de solutos y presencia de elementos iónicos o proteicos anormales. Los cilindros siempre tienen origen renal y son indicadores de patología renal intrínseca. La clasificación de los cilindros se basa en aspecto y componente de su estructura. Los cilindros que se encuentran en orina son hialinos, hemáticos, de leucocitos, de células epiteliales, granuloso, cerosos y grasos (Tabla 22.7).

Tabla 22.4: Células identificables en el sedimento urinario.

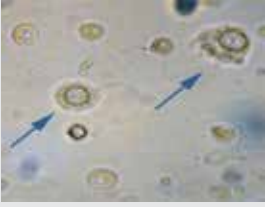
	Células	Comentarios
Eritrocitos		Los eritrocitos pueden provenir desde cualquier punto del tracto urinario, desde el glomérulo hasta el meato uretral, o ser contaminación menstrual. La apariencia normal es pálido amarillenta y se observan como discos bicóncavos sin núcleo de 7 micrones de diámetro. La presencia de eritrocitos mayor a 5 células por campos de gran aumento es siempre patológica, salvo contaminación menstrual.
Leucocitos		Los leucocitos pueden ingresar al tracto urinario en cualquier punto entre el glomérulo y la uretra. Normalmente pueden encontrarse hasta 2 leucocitos por campo de gran aumento. Se visualizan como estructuras esféricas y pueden tener color gris opaco o amarillo-verdoso de 10-12 micrones de diámetro. Se muestra un leucocito entre múltiples glóbulos rojos. La presencia de leucocitos se asocia a procesos inflamatorios de cualquier índole.
Célula epitelial del túbulo renal		Las células epiteliales de los túbulos renales se caracterizan por poseer un gran núcleo redondo. Son más grandes que los leucocitos. Pueden ser planas, cuboideas o columnares. El incremento en el número de este tipo de células indica daño tubular.
Célula epitelial de transición		Las células del epitelio transicional pueden ser redondas, piriformes o con proyecciones apendiculares. Son hasta cuatro veces más grandes que los leucocitos. Este tipo de células se encuentran tapizando el interior de la pelvis renal y se extiende hasta la porción superior de la uretra.
Célula epitelial escamosa		Las células epiteliales escamosas se caracterizan por su forma plana irregular con un núcleo central pequeño y abundante citoplasma. Son células grandes. Se presentan en la uretra y en la vagina. Este tipo de células en la mujer provienen generalmente de la vagina o de la vulva y carece de gran importancia.

Tabla 22.5: Cristales presentes en el sedimento urinario de orina ácida.

Cristales presentes en orina ácida		
	Cristales	Comentarios
Ácido úrico		Pueden presentarse de variadas morfologías. La más frecuente es la forma romboidal o de diamante. Pueden adquirir forma de roseta o tener seis lados. El color del cristal depende del espesor del mismo, por lo tanto pueden ser incoloros los de muy poco espesor hasta color castaño rojizo. La presencia en orina puede ser normal o manifestar patología subyacente.
Oxalato de calcio		Característicamente, estos cristales poseen forma de “sobre”, son incoloros, de forma octaédrica y muestran una “X” en su superficie. Pueden encontrarse normalmente en orina ácida o neutra, en especial tras la ingesta de alimentos con alto contenido de oxalato como tomate, ajo, espinaca y naranja. Ciertas condiciones patológicas también muestran este tipo de cristal como la litiasis urinaria, diabetes mellitus, enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica e ingesta de etilenglicol.
Ácido hipúrico		Los cristales de ácido hipúrico son estructuras alargadas, incoloras o de coloración amarillo-castaño. Son poco frecuentes de observar y carecen de importancia clínica.
Sulfato de calcio		Este tipo de cristales poseen forma de agujas alargadas, incoloras y prácticamente idénticos a los cristales de fosfato de calcio. La diferenciación entre ambas estructuras la establece el pH de la orina ya que los cristales de sulfato de calcio aparecen en la orina ácida en tanto que los de fosfato de calcio aparecen en la orina alcalina. No posee importancia clínica.
Cistina		Los cristales de cistina poseen una particular forma hexagonal. Son incoloros y pueden encontrarse aislados, encimados o un grupo. La presencia de este tipo de cristales posee siempre significación clínica. Se presentan en casos de cistinosis o cistinuria congénita y en los casos de litiasis por cistina.
Leucina		Este tipo de cristales son de forma esférica, de coloración amarillo-castaño con estriaciones radiales y concéntricas. Su presencia posee mucha importancia clínica ya que se manifiestan en casos de cirrosis hepática terminal, hepatitis viral grave y atrofia hepática amarilla.

Tabla 22.5: Continúa de página anterior.


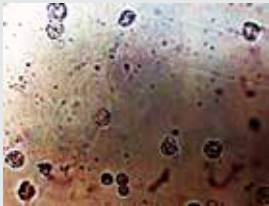


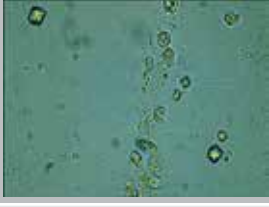


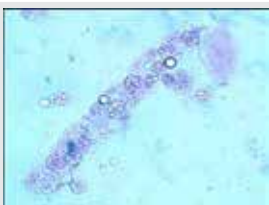
Cristales presentes en orina ácida		
	Cristales	Comentarios
Colesterol		Los cristales de colesterol son placas grandes, planas y transparentes y, en forma característica, presentan muescas en sus extremos. Su presencia es manifestación de una excesiva degradación tisular. Pueden ser observados en nefritis y quiluria.
Uratos amorfos		Los uratos amorfos poseen una morfología granulada. Son de coloración amarillo-rojizo. No poseen significancia clínica.
Uratos de sodio		Los cristales de uratos de sodio pueden presentarse como estructuras cristalinas o amorfas. Poseen forma de agujas, con coloración amarillenta o incoloras y pueden presentarse en haces o racimos. No poseen importancia clínica.
Cristales de drogas sulfonamidas		Los cristales de drogas sulfonamidas poseen trascendental importancia clínica debido al daño renal que acarrea su presencia debido a la precipitación del fármaco. Existe una amplia variedad de este tipo de drogas. Se muestran cristales de sulfato de indinavir.
Material de contraste		El material de contraste radiológico cristaliza en forma de agujas pleomórficas y pueden estar presente hasta 72 horas posteriores a su administración. Su presencia se asocia a daño potencial del parénquima renal.

Tabla 22.6: Cristales presentes en el sedimento urinario de orina alcalina.

Cristales presentes en orina alcalina		
Cristales		Comentarios
Fosfato triple		Son prismas incoloros, con extremos frecuentemente oblicuos y poseen entre 3 a 6 caras. Pueden presentarse en orina normal pero también son causa de litiasis urinaria y pueden estar presentes en pielonefritis crónica, cistitis crónica, hipertrofia prostática y retención urinaria.
Fosfato amorfo		Los fosfatos amorfos son sales que se presentan en agrupaciones granulares, sin forma definida y son visualmente indistinguibles de los uratos amorfos. No poseen trascendencia clínica.
Carbonato de calcio		Son cristales incoloros que poseen forma particular de mancuerna, esférica o en grandes conglomerados granulares. No poseen importancia clínica.
Fosfato de calcio		Son prismas grandes, incoloros y delgados. Pueden presentarse como estrellas, rosetas o agujas. Si bien pueden presentarse en orina normal, también son responsables de la formación de cálculos renales.
Biurato de amonio		Los cristales de biurato de amonio (uratos de amonio) son estructuras semiesféricas de coloración amarillenta hasta castaño. Solo adquieren importancia clínica si están presentes en orina recién emitida e inmediatamente procesada.

Tabla 22.7: Cilindros que pueden ser identificados en el sedimento urinario.

Cilindros presentes en orina		
	Cilindro	Comentarios
Cilindro hialino		Son los observados con mayor frecuencia. Pueden observarse hasta en la enfermedad crónica más leve. No se asocian con ninguna enfermedad en particular. Pueden aparecer o aumentar con el ejercicio y con la deshidratación. Se muestra un cilindro hialino plegado sobre sí mismo hacia la derecha. Poseen muy bajo índice refractivo. Son incoloros.
Cilindro hemático		Son siempre patológicos y la sola presencia indica hematuria de origen renal. Son virtualmente diagnósticos de glomerulonefritis y/o vasculitis.
Cilindro de leucocitos		Los cilindros leucocitarios están mayoritariamente formados por polimorfonucleares. Se encuentran presentes en las infecciones de las vías urinarias y en procesos inflamatorios como nefritis intersticial, nefritis lúpica, etc.
Cilindro de células epiteliales		Son consecuencia de la descamación de las células epiteliales renales y la estasis urinaria. Son poco frecuentes de ver ya que debe estar presente daño tubular única o predominantemente. Pueden observarse tras exposición a agentes o virus neurotóxicos, enfermedad renal crónica grave o rechazo de aloinjerto.
Cilindro granuloso		Pueden ser resultado de la degeneración de cilindros celulares o pueden representar agregación directa de proteína de Tamm-Horsfall. En la mayor parte de los casos indican enfermedad renal significativa si bien no son específicos de ninguna enfermedad renal en particular. Pueden observarse en el ejercicio intenso. Inicialmente son gruesos y tras su degeneración por estasis prolongada se vuelven finos.
Cilindro céreo		Posee un alto índice refractivo por lo cual son fácilmente visibles. Poseen coloración amarillenta, grises o bien pueden ser incoloros. Proviene de la degeneración de cilindros granulosos. Al igual que los cilindros granulosos indican enfermedad renal subyacente.
Cilindro graso		Los cilindros grasos son cilindros que han incorporado gotas de grasa. Se observa ante la presencia de degeneración grasa del epitelio tubular, como el síndrome nefrótico, glomerulosclerosis diabética, etc.

Bibliografía

1. Abbott. Examination of Urinary Sediments: An Atlas of Use of Stemheimer Malbin Staining Technique. North Chicago, IL: Abbott Laboratories, 1961.
2. Alba's Medical Technology. 8a Ed. Westlake, OR: Berkeley Scientific Publications, 1975.
3. Bailey RR, Dann E, Gilies et al. What the urine contains following athletic competition. *N Z Med J* 1976;83:309-313.
4. Baket FJ, Silvertown RE, Luckcock ED. Introduction to Medical Laboratory Technology. 4a Ed. Washington: Butterworth & Co, 1966.
5. Bauer JD, Acketman PG, Toro G. Bray's Clinical Laboratory Methods. 7a Ed. St Louis: CV Mosby Co, 1968.
6. Berman LB, Schreiner GE, Feys IO. Observations on the glitter-cell phenomenon. *N Engl J Med* 1956;255:989-991.
7. Bradley M, Schumann GB, Ward PCJ. Examination of urine. In: Henty IB, ed. Todd-Sanford-Davidson's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 16a Ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1979:559-634.
8. Brody LH, SaUaday JR, Armbruster K. Ufinalysis and the urinary sediment. *Med Clin North Am* 1971;55:243-266.
9. Burton JR, Rowe JW. Quantitation of casts in urine sediment. *Ann Intern Med* 1975;83:518-519.
10. Cannon DC. The identification and pathogenesis of urine casts. *Lab Med* 1979;10:8-11.
11. Frankel S. Microscopic examination. In: Frankel S, Reitman S, eds. Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. 6a Ed. St Louis: CVMosby Co, 1963:1845-1865.
12. Greenhill A, Gruskin AB. Laboratory evaluation of renal function. *Pedia» Clin North Am* 1976;23:661-679.
13. Gtaff L. A Handbook of Routine Urinalysis. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1983.
14. Haber MH, Lindner LE, Ciofalo LN. Urinary casts after stress. *Lab Med* 1979;10:351-355.
15. Haber MH, Lindner LE. Surface ultrastructure of urinary casts. *Am J Clin Pathol* 1977;68:547-552.
16. Haber MH. Interference contrast microscopy for identification of urinary sediments. *Am J Clin Pathol* 1972;57:316-319.
17. Haber MH. Urine Casts: Their Microscopy and Clinical Significance. 2a Ed. Chicago: American Society of Clinical Pathologists, 1976.
18. Hepler OE. Manual of Clinical Laboratory Methods. 4a Ed. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1949.
19. Hoffman WS. The Biochemistry of Clinical Medicine. 4a Ed. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1970.
20. Krupp MA, Sweet NJ, Jawetz E, et al. Physician's Handbook. 19a Ed. Los Altos, CA: Lange Medical Publications, 1979.
21. Kurtzman NA, Rogers PW. A Handbook of Urinalysis and Urinary Sediment. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.
22. Lippman RW. Urine and the Urinary Sediment. 2a Ed. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1957.
23. McBride LJ. Textbook of Urinalysis and Body Fluids: A Clinical Approach. Philadelphia: Lippincott, 1998.
24. McQueen EG, Sydney MB. Composition of urinary casts. *Lancet* 1966;1:397-398.
25. Monte-Verde D, Nosanchuk JS, Rudy MA, et al. Unknown crystals in the urine. *Lab Med* 1979;10:299-302.
26. Race GJ, White MG. Basic Urinalysis. San Francisco: Harper & Row, 1979.
27. Ravel R. Clinical Laboratory Medicine. 3a Ed. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 1978.
28. ROCOM. Urine Under the Microscope. Nutley, NJ: ROCOM: División of Hoffman-LaRoche Inc, 1975.
29. Rutecki GJ, Goldsmith C, Schreiner GE. Characterization of protein in urinary casts. *N Engl J Med* 1971;284:1049-1052.
30. Schreiner GE. The identification and clinical significance of casts. *Arch Intern Med* 1957;99:356-369.
31. Schreiner GE. Urinary Sediments. New York: Medcom Inc, 1969.
32. Sisson JA. Handbook of Clinical Pathology. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1976.
33. Smith B, Foster KA. The Urine Microscopic. 5a Ed. Dayton, OH: Educational Material for Health Professionals Inc, 1999.
34. Stemheimer R, Malbin B. Clinical recognition of pyelonephritis, with a new stain for urinary sediments. *Am J Med* 1951;11:3U.
35. Stemheimer R. A supravital cytodifferential stain for urinary sediments. *J Am Med Assoc* 1975;231(8):826-832.
36. Sweeney MJ, Forland M. Methods of Diagnosing Renal Disease: Urinalysis. In: Stein JH, ed. Nephrology. San Francisco: Grone & Stratton, 1980:64-78.
37. Triger DR, Smith IWG. Survival of urinary leucocytes. *J Clin Pathol* 1966;19:443-447.
38. Weller JM. Examination of the Urine. In: Weller JM, ed. Fundamentals of Nephrology. San Francisco: Harper & Row, 1979: 79-86.
39. Weller JM. The urinary system. In: Miller SE, Weller JM, eds. Textbook of Clinical Pathology. 8a Ed. Baltimore: Williams & Wilkins Co, 1971:528-555.
40. Wilson DM. Urinalysis and other tests of renal function. 1975; 17.
41. Wright WT. Cell counts in urine. *Arch Intern Med* 1959;103:76-78.

Sección

08

**Fisiología renal en
situaciones especiales**

Introducción

Durante el período perinatal se produce una cascada fisiológica de característica excepcional, extensa y dramática. En tanto que en el período intrauterino, el feto depende de un intercambio bidireccional a través de la barrera placentaria; al nacer todos los órganos del recién nacido deben ajustarse a las nuevas funciones que requiere la vida extrauterina. Los eventos que puedan ocurrir intraútero, pueden tener consecuencias en la adultez. Publicaciones relacionan el bajo peso al nacer con el desarrollo de hipertensión arterial, enfermedades renales, cardiovasculares, diabetes mellitus tipo II, intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia y obesidad. Otros estudios sostienen que el retardo de crecimiento intrauterino se correlaciona con menos nefronas al nacer, lo cual persiste en la vida postnatal.

Hoy se habla de “programación fetal”, proceso mediante el cual un estímulo o una injuria en período crítico del desarrollo del órgano o tejido tiene repercusiones permanentes, las que pueden manifestarse en el adulto.

Es bien sabido que la función renal del recién nacido (RN) y del lactante pequeño es más bien baja si se la compara con el niño mayor o la del adulto, lo cualno significa que la función renal sea inapropiada para sus requerimientos. De hecho, el riñón del RN está capacitado para controlar exitosamente la homeostasis mientras completa su desarrollo y madurez.

El riñón fetal

Con el avance de la medicina molecular se ha podido identificar una serie de genes involucrados en la nefrogénesis. Las mutaciones de los mismos serían responsables de diferentes patologías y malformaciones renales. Dentro de estos genes encontramos:

- Los de especificación del mesénquima nefrogénico: proteína supresora del tumor de Wilms (WT-1).
- Los encargados de la supervivencia renal: proteína morfogenética de hueso 7 (BMP-7); factor de crecimiento fibroblástico (FGF); factor antiapoptosis (BCL-2) y factor de transcripción Pax-2.
- Los encargados de la proliferación celular: FGF-7; Glypican-3.
- Los que participan en la ramificación del brote uretérico: factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y receptor para GDNF con efecto sobre la tirosina cinasa (c-ret).
- Los encargados de la transición de mesénquima a epitelio: Wnt-4; Wnt-9 y cadherina-6.
- Los que participan en la glomerulogénesis: WT-1; lamininas y colágeno IV.
- Los que intervienen en la diferenciación tubular: R-cadherina.

El riñón comienza su desarrollo en el mesodermo y evoluciona en tres estadios sucesivos: pronefros, mesonefros y metanefros. Este último es el precursor del riñón definitivo del adulto y aparece entre la quinta y sexta semana de gestación. El desarrollo del metanefros resulta de la interacción entre el brote ureteral (que origina el sistema colector como son el uréter, pelvis, cálices renales y túbulos colectores) y el mesodermo intermedio caudal. De este último se desarrollarán las nefronas.

Los primeros glomérulos comienzan a formarse a partir de la semana 9 a nivel de la unión corticomedular y se generan en forma centrífuga. Aproximadamente a la semana 20

de gestación cada riñón ya tiene la tercera parte del millón de glomérulos que están presentes en el riñón maduro. La diuresis aumenta en forma progresiva desde su formación durante la semana 10 hasta el final de la nefrogénesis en la semana 36. Antes del término de la gestación finaliza la formación de nuevas nefronas, aunque en los niños prematuros puede continuar la formación después del nacimiento. La cantidad de nefronas al nacer está relacionado estrechamente con la nutrición fetal en el último trimestre de la gestación. A partir de la semana 20 de gestación, el tamaño renal aumenta linealmente de acuerdo avanza la edad gestacional según la siguiente fórmula:

$$\text{Longitud renal (cm)} = 16,19 + [0,61 \times \text{edad gestacional (semanas)}]$$

En el tercer trimestre de gestación, el riñón muestra características ecográficas determinadas necesarias para considerarlo dentro de parámetros normales (Tabla 23.1).

El riñón comienza a formar orina entre las semanas 9 y 12 de gestación. La orina en el feto contribuye a la formación del líquido amniótico del que representa más o menos el 60% en el momento del nacimiento. La orina es marcadamente hipotónica, con el sodio como principal componente osmótico, ya que el riñón fetal está en franca natriuresis, la cual se sostiene hasta la primera semana de vida siendo ésta mayor en niños prematuros.

Debido al libre paso de pequeñas partículas químicas a través de la placenta el medio interno del bebé al tiempo del nacimiento es similar

Tabla 23.1: Características ecográficas fetales del tercer trimestre de embarazo.

Riñón izquierdo	Niños	Niñas
Largo (mm)	39,5(+/-3,8)	38,4(+/- 3,5)
Ancho (mm)	22,7(+/-2,9)	22,1(+/-2,5)
Profundidad (mm)	21,6(+/-2,8)	21,1(+/-2,5)
Volumen (cm ³)	10,3(+/-3)	9,5(+/- 2,5)
Riñón derecho		
Largo (mm)	39,6(+/-3,8)	38,5(+/- 3,5)
Ancho (mm)	23,2(+/- 3)	22,9(+/-2,7)
Profundidad (mm)	22,4(+/-2,9)	22(+/- 2,7)
Volumen (cm ³)	11(+/- 3,3)	10,3(+/-2,8)
Volumen renal combinado (cm ³)	21,3(+/- 5,9)	19,9(+/- 5)

al materno. Recientemente Moniz y col. obtuvieron muestra de sangre de 344 fetos normales a través de un fetoscopio en el segundo trimestre, en el cordón umbilical en el tercer trimestre y simultáneamente tomaron muestras de la madre. Encontraron que la concentración de electrolitos no variaba durante la gestación, pero que la uremia y creatinina fetales eran mayores con el aumento de la edad gestacional si se las relacionaban con los valores de sus madres. Este hecho se debería al incremento de la masa muscular del feto durante su desarrollo y la disminución del catabolismo materno en las últimas semanas. Esto es debido a que la cantidad de creatinina eliminada por el riñón refleja principalmente la masa muscular que a su vez está relacionada con la talla. Ya en 1971 Arant y col. encontraron que la masa muscular en el recién nacido prematuro de 25 semanas de gestación es de un 12% del peso corporal, a las 34 semanas es del 19% del peso y a las 40 semanas de gestación es de aproximadamente 24% del peso.

Rabinowitz y col. evaluaron el flujo urinario fetal en 85 fetos sanos con ecografías vesicales en tiempo real cada 2 a 5 minutos encontrando que el promedio de orina aumentaba de 5 ml/h a las 20 semanas y a 51 ml/h a las 40 semanas.

La función renal fetal tiene una *tasa de filtración glomerular (TFG)* baja como resultado de una presión arterial media (PAM) disminuida, una resistencia vascular renal (RVR) alta y un flujo sanguíneo renal muy bajo (sólo del 5% del volumen minuto cardíaco comparado con el del adulto del 20%).

El riñón neonatal

Luego del nacimiento se produce una disminución de la RVR, un aumento de la PAM y un aumento del área de filtración glomerular (FG) con el consiguiente rápido ascenso de la TFG (aunque ésta sigue siendo baja hasta el año de vida). Al nacer, la creatinina se encuentra elevada, ya que refleja la concentración plasmática de la madre. La creatinemia aumenta aún más durante las primeras 48 horas de vida y luego disminuye notablemente hasta lograr valores propios del neonato al 5º día de vida. La concentración plasmática de creatinina es mayor en el prematuro logrando los valores normales aproximadamente hacia la 3º semana de vida.

El clearance de creatinina varía acorde a la edad gestacional y tiempo de nacido (Tabla 23.2).

La micción puede estar retrasada entre 24 a 48 hs (demora fisiológica) en un 3-7% de los RN y luego se estima en 1ml/kg/h.

Para el manejo clínico se usa la creatinina plasmática, que a partir del 5º día de vida

Tabla 23.2: Clearance de creatinina según edad gestacional y edad cronológica. RNPT (recién nacido pre término) RNT (recién nacido de término)

Edad gestacional	Clearance de creatinina
28 semanas PT	8-10 ml/min/1,73m ²
RN PT	15-20 ml/min/1,73m ²
RNT	20-30 ml/min/1,73m ²
2 semanas	40 ml/min/1,73m ²
2-3 meses	60-70 ml/min/1,73m ²
1 año	100-110 ml/min/1,73m ²

Tabla 23.3: Valores normales de creatinemia según edad gestacional, edad cronológica y necesidad de asistencia respiratoria mecánica. RN: recién nacido, ARM: asistencia respiratoria mecánica.

Edad gestacional (semanas)	Creatinina sérica (mg/dl)						
	2 días de vida			7 días	14 días	21 días	28 días
RN sano	Respiración espontánea	ARM					
28	1,31 +/- 0,45	1,22 +/-0,22	1,36 +/- 0,5	0,94+/- 0,36	0,81 +/- 0,36	0,67 +/- 0,37	0,65 +/- 0,27
29-32	1,17 +/- 0,43	1,13 +/-0,36	1,30 +/- 0,48-	0,93+/- 0,46	0,77 +/- 0,36	0,66 +/- 0,36	0,58 +/- 0,37
33-36	1,05 +/- 0,44	1,06 +/-0,44	0,98 +/- 0,52	0,76+/- 0,49	0,62 +/- 0,40	0,56 +/- 0,41	0,39 +/- 0,37
37-42	0,84 +/- 0,43	0,84 +/-0,43	0,98 +/- 0,52	0,56+/- 0,40	0,42 +/- 0,22	0,39 +/- 0,22	0,34+/- 0,20

ya logra los valores esperados según la edad gestacional, la edad cronológica y la presencia o no de asistencia respiratoria mecánica (Tabla 23.3).

Para el cálculo del clearance de creatinina sin recolección de orina de 24 hs se utilizan fórmulas adaptadas a la edad y talla.

Recién nacido a término de 0 a 1 año:

$$Cl\ Cr\ (ml/min/1,73m^2) = 0,45 \times \text{talla (cm)} / Cr_p\ (mg/dl)$$

Recién nacido pre-término de 0 a 1 año:

$$Cl\ Cr\ (ml/min/1,73m^2) = 0,33 \times \text{talla (cm)} / Cr_p\ (mg/dl)$$

Niños de 1 a 12 años:

$$Cl\ Cr\ (ml/min/1,73m^2) = 0,55 \times \text{talla (cm)} / Cr_p\ (mg/dl)$$

Cr_p (creatinina plasmática)

Función glomerular

A pesar del pobre flujo sanguíneo renal (FSR), el neonato mantiene la TFG debido a un balance preciso entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. Ante cualquier situación que ponga en riesgo este equilibrio hemodinámico, se considera al riñón del RN como en “inminente estado de fallo funcional”. La función glomerular depende de la acción de varios agentes neurohumorales:

Agentes vasoconstrictores

- El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) en el feto es independiente del materno y más activo, generando un efecto vasoconstrictor. En el feto la renina se encuentra distribuida ampliamente en los vasos renales, incluso en arterias de grueso calibre, mientras que en el recién nacido se limita a estar presente a lo largo de la arteriola aferente y en el adulto únicamente en el aparato yuxtglomerular. Tanto en el feto como en el recién nacido, la concentración de renina y angiotensina II y aldosterona es mayor que en el adulto. En el año 2005, Gribouval y col. publicaron la importancia de la angiotensina II en la morfogénesis renal, ya que su inhibición

farmacológica ocasiona anomalías estructurales y las mutaciones de los genes del SRRRA causan el síndrome de disgenesia tubular renal.

La angiotensina II ha sido implicada como agente responsable de la proliferación celular de varios linajes, por este motivo la acción proliferativa de la angiotensina II adquiere fundamental importancia en el desarrollo embrionario y diferenciación tisular. La acción proliferativa de la angiotensina II también es evidente en adultos, pacientes con hipertensión crónica y altos niveles de angiotensina II exhiben proliferación del músculo liso arteriolar con incremento de la resistencia periférica y desarrollo de hipertensión arterial. Por esta razón los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se encuentran contraindicados durante el embarazo ya que interfieren con la diferenciación tisular y correcta organogénesis.

Los neonatos tienen una mayor sensibilidad a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina que los adultos, por lo tanto los IECA se encuentran contraindicados en embarazadas y hay que ser muy cautos en su indicación durante el primer año de vida, ya que puede provocar insuficiencia renal aguda (IRA) intrauterina, hipoplasia renal y pulmonar, malformaciones e, incluso, hasta la muerte fetal o neonatal. El SRAA es fundamental para la función renal fetal y neonatal; el aumento de la angiotensina II provoca vasoconstricción, predominante de la arteriolar eferente, eleva la presión intra capilar glomerular y permite mantener la función glomerular. Por otro lado se produce secreción de prostaglandinas con acciones vasodilatadoras, predominantemente aferentes.

- La endotelina (ET) se encuentra elevada en el período neonatal. Habría un mayor número de receptores de ET pero con menor efectividad. En situaciones de acidemia e hipoxia fetal se produce una elevación importante de ET-1 constituyendo un mediador fundamental de la vasoconstricción inducida por la hipoxemia.
- El sistema simpático alfa adrenérgico está estimulado en la etapa perinatal así también como las catecolaminas circulantes.

- El tromboxano A₂ (TxA₂) toma relevancia durante eventos patológicos como la sepsis en la cual provoca vasoconstricción asociada a IRA por endotoxinas.

Agentes vasodilatadores

- Los niveles de *prostaglandinas* (PG) se encuentran elevados para contrarrestar el estado de vasoconstricción de la microcirculación renal. Son importantes en situaciones patológicas de hipoperfusión. Cuando se administra indometacina a embarazadas (inhibidor de la síntesis de PG) para tratar la amenaza de parto prematuro se produce caída de TFG, aunque esto no contraindica su uso.
- El *péptido atrial natriurético* (ANP) también se encuentra elevado durante la primer semana del nacimiento, cuya acción diurética, natriurética y vasodilatadora, se relaciona con la reducción del volumen extracelular. La concentración del ANP cambia en forma apropiada con las variaciones en la ingesta de sodio. El RNT pierde el 10% y el RNPT el 15% de su peso durante los 3 primeros días de vida. Si el neonato recibe aporte exógeno de sodio, el ANP estimula receptores en el podocito, favoreciendo la salida de GMPc hacia los túbulos, se inhiben los canales apicales de sodio y estimula la natriuresis. En el neonato que recibe una ingesta baja en sodio, se reduce la salida del GMPc con la consiguiente reabsorción de dicho catión. La placenta no es capaz de secretar ni de transportar ANP, por lo tanto todo el ANP circulante proviene de la síntesis fetal.
- La bradiquinina se sintetiza en el túbulo colector. En el RN su concentración es baja pero rápidamente aumenta incrementando el FSR.
- Óxido nítrico: Contribuye a modular el tono vascular y participa en la autorregulación del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Su síntesis contrarresta la acción vasoconstrictora en situaciones de hipoxia.

Función tubular

Hay limitaciones importantes en cuanto a la cinética de reabsorción y secreción tubular. Esto adquiere importancia en la farmacología neonatal, principalmente en RNPT, donde en Unidad de Cuidados Intensivos neonatales son ampliamente indicados la dopamina, furosemida, indometacina, gentamicina, etc.

La mayor parte de los solutos se reabsorben tales como sodio, bicarbonato, fosfato, aminoácidos y glucosa. El potasio y ácidos orgánicos se secretan y reabsorben y los hidrogeniones son secretados.

Sodio

Es el principal catión del espacio extracelular. Su concentración en plasma en el recién nacido varía entre 134-146 mEq/l. El lactante sano es capaz de ajustar la excreción de sodio a cambios moderados de la ingesta. Se puede adaptar fácilmente a la falta de la ingesta de sodio, pero presenta una limitación importante para excretar este catión ante una sobrecarga del mismo. En el feto la fracción de excreción de sodio (FENA) es del 12%; en el RNPT <30 semanas de gestación es del 5%, disminuyendo al 1,5% en RNT. Por ello los prematuros con menos de 30 semanas de gestación tienen balance negativo de sodio que evoluciona hasta lograr una conservación renal del mismo entre la segunda y tercer semana de vida. La disminución en la absorción se encuentra en el túbulo contorneado distal (TCD) y está mediada por la angiotensina II. En el RNPT este proceso es muy lento, debido a una actividad del antitransportador Na⁺/H⁺ disminuida en el túbulo proximal (TP) y a la menor cantidad de canales de sodio en el túbulo colector (TC).

Los factores hormonales que intervienen en la regulación de la homeostasis salina son ya completamente operantes en el RN.

Durante las primeras 6 semanas de vida el escape renal de sodio se atenúa lentamente debido a la mayor eficacia de la reabsorción tubular proximal. La maduración funcional de los túbulos depende de la edad.

La hiponatremia es rara en el recién nacido a término, pero frecuente en el recién nacido prematuro. La hiponatremia en estos pacientes puede ser precoz o tardía. La hipona-

tremia precoz depende fundamentalmente de un aporte excesivo de líquidos asociada a una secreción excesiva de hormona antidiurética (ADH). Clínicamente se puede manifestar por persistencia del conducto arterio venoso, insuficiencia cardíaca, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante o hemorragia intracraneal. La prevención consiste en la restricción hídrica hasta obtener un descenso del peso del 5 a 10 % en la primera semana de vida. La hiponatremia tardía se presenta después de la primera semana de vida y es consecuencia de la gran pérdida de sodio en el prematuro. Para prevenir esta hiponatremia se ha recomendado un aporte de sodio de 3 a 5 mEq/Kg/día durante las primeras 4 semanas de vida.

La *hipernatremia* en el recién nacido prematuro, generalmente, es consecuencia de elevadas pérdidas insensibles, que son mayores debido a luminoterapia y lámparas de calor radiante. El tratamiento prenatal con glucocorticoides en el prematuro extremo disminuye las pérdidas insensibles y acelera la reabsorción del líquido pulmonar, produciendo una menor incidencia de hipernatremia y una natriuresis posnatal precoz.

Potasio

El potasio plasmático fetal es mayor a 5 mEq/l, ya que el balance positivo del mismo es necesario para un correcto crecimiento en esta etapa de la vida. Se transporta en forma activa a través de la placenta. En el RNPT hay una inmadurez de la respuesta renal a la aldosterona que se refleja por un defecto en la excreción de potasio y una alteración en la reabsorción de sodio. En un estudio realizado por Hayslett y col., donde se estudiaron 28 RNPT y 58 RNT, se encontró que

el gradiente transtubular de potasio fue de 4,5 mEq/l y 6,8 mEq/l respectivamente y el cociente potasio urinario / sodio urinario fue de 0,36 y 1,25, ambos muy disminuidos en el prematuro. A pesar de esto, la potasemia en el niño nacido antes de término se encuentra en valores normales, probablemente por el efecto regulador que ejerce la entrada del potasio a la célula. Aproximadamente el 50 % de la carga filtrada se reabsorbe en el TP en neonatos y adultos. Debido a una inmadurez en el Asa de Henle (AH) neonatal, en el recién nacido más del 40% del potasio filtrado llega al túbulo distal (TD), mientras que en el riñón maduro del adulto sólo lo hace el 10 %. A diferencia de la secreción neta de potasio en el TC del adulto, en el riñón neonatal hay una inhibición de los canales de potasio en la membrana luminal de las células principales con la consiguiente limitación en la secreción del mismo. Se puede observar una *hiperpotasemia* en prematuros extremos, asociada a sepsis o enterocolitis necrotizante; esto es debido a un desequilibrio agudo en la distribución corporal de potasio con salida masiva desde el intra al extracelular. Este cuadro es grave, con disrritmias que pueden llevar a la muerte.

Otras causas de hiperpotasemia en el neonato son:

- insuficiencia renal aguda
- infección urinaria
- uropatía obstructiva
- indometacina
- hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina
- pseudohipoaldosteronismo
- exanguinotransfusión (con sangre conservada)
- trombosis de la vena renal

Tabla 23.4: Valores normales de K⁺ urinario, Na⁺/K⁺ y Fe K⁺ según edad gestacional y cronológica.

Edad gestacional (semanas)	Na ⁺ /K ⁺	K ⁺ urinario mEq/kg/día	Excreción fraccional K ⁺ (%)
Recién nacidos			
30-32	6,2+/- 1,7	0,5+/-0,1	25,7+/-7,2
33-35	5,0+/-1,8	0,4+/-0,1	
36-38	3,4+/-1,3	0,4+/-0,5	
39-41	2,4+/-1,0	0,5+/-0,2	
Lactantes 1-12 meses	1,5+/-1,0	2,3+/-1,3	16,6+/-9,1

La *hipopotasemia* se observa por escaso aporte o en caso del uso de furosemida por tiempos prolongados.

En la Tabla 23.4 se detallan los valores de excreción urinaria de potasio, la relación Na^+ urinario/ K^+ urinario y la fracción de excreción según la edad gestacional al nacer y en niños hasta el año de vida.

Concentración y dilución urinarias

Para concentrar y diluir la orina se necesita crear un gradiente osmótico entre la luz tubular y el intersticio medular y cambios de permeabilidad al agua por la acción de la ADH, que actúa en la membrana luminal del TC. El AH actúa como multiplicador de contracorriente lo que aumenta la concentración de solutos intersticiales desde la corteza a la parte más profunda de la médula. La disposición de la vasa recta a lo largo del AH permite que estos vasos actúen como intercambiadores de contracorriente para mantener la hiperosmolaridad medular. Cuando la osmolaridad plasmática desciende del umbral osmótico de 285 mOsm/kg, la cantidad de ADH circulante es menor de 1 pg/ml y la orina está diluida al máximo. Cuando la osmolaridad plasmática alcanza 295mOsm/kg la concentración plasmática de ADH aumenta a 5 pg/ml y la orina está muy concentrada.

Los recién nacidos son incapaces de concentrar la orina a más de 700 mOsm/kg, aún en condiciones de máxima conservación de agua. En el neonato hay factores que limitan la concentración urinaria:

- Aumento del flujo sanguíneo medular
- Asa de Henle más corta e inmadura
- Reabsorción de Cl Na disminuida en el asa gruesa de Henle
- Aumento de las prostaglandinas.
- Escasa eliminación renal de urea.
- Menor respuesta a la ADH: Hay cierto grado de resistencia tubular a la ADH por

inmadurez del sistema de la adenilciclasa, un defecto inhibitor de prostaglandinas y una menor expresión de acuaporina-2. La generación de AMPc luego de la unión de ADH con su receptor V2 es limitada por la PGE2 y el poco AMPc que se forma es degradado rápidamente por la fosfodiesterasa IV disminuyendo la expresión de acuaporina 2 en el TC.

- Aldolasa reductasa disminuida (enzima importante para la generación de osmoles intracelulares como el sorbitol en el intersticio medular).
- Concentración de urea y de sodio medulares disminuida

La capacidad de concentración se modifica conforme aumenta la edad gestacional (Tabla 23.5).

La valoración de la concentración urinaria es de suma utilidad para el manejo hídrico del RN. Las tiras reactivas no son confiables. **Un paciente con hidratación adecuada presenta una Osm entre 75 y 200 mOsm/kg.** La medición de la osmolalidad urinaria en los neonatos se debe realizar únicamente con osmómetro para que el valor sea exacto; la estimación de la densidad urinaria por tiras reactivas es inexacto por lo que no debe aplicarse para el manejo de líquidos en los niños recién nacidos. Debido a que hay dificultad para medir la osmolalidad en forma repetida y urgente se ha recurrido a una fórmula que tiene en consideración la densidad específica de la orina. En el recién nacido la correlación entre osmolalidad y densidad urinarias es distinta al del lactante mayor. Para cada valor de densidad se corresponde un valor mayor de osmolalidad. La correlación entre ambas se establece recién a partir de los 5 años de edad. Esto se explica por la diferencia en la concentración de solutos principalmente al menor contenido de urea. La fórmula práctica es la siguiente:

Tabla 23.5: Concentración urinaria según edad gestacional y edad cronológica.

Pretérmino	<30 Semanas	550 mosm/kg
Rn término	>35 Semanas	565 mosm/kg
	1ª semana	650 mosm/kg
	2ª semana	1000 mosm/kg
1 Año de vida		1100 mosm/kg

Osm en RN = 14,9 x densidad (densidad-1000)

El mecanismo de dilución es muy eficaz tanto en el RNT como en el RN prematuro, aunque no pueden excretar una sobrecarga acuosa con la misma eficacia que lo hace un adulto debido a la disminución del FG. Por lo tanto, una administración excesivamente rápida de líquidos hipotónicos da origen a una intoxicación acuosa. Tener en cuenta que tras una gastroenteritis grave, en el lactante pequeño, hay un período en el cual la capacidad para excretar la sobrecarga acuosa está muy limitada por la contracción secundaria del espacio celular y el déficit salino asociado. Esto conduce a la intoxicación acuosa si se administran excesivos líquidos. El RNPT puede diluir la orina hasta 70 mOsm/kg y el RNT hasta 50 mOsm/kg.

Ya en 1971 Ziegler y Fomon publicaron la interacción entre el equilibrio hidrosalino y la alimentación en el lactante. Tener en cuenta que:

1 litro de leche materna aporta una carga de solutos de 75mOsm.

1 litro de leche de vaca aporta una carga de solutos de 185-248 mOsm.

De esto se deduce que estas diferencias se reflejan en el equilibrio hídrico presentando los lactantes alimentados a fórmulas no adaptadas, osmolalidad plasmática más elevada que en los alimentados a pecho materno, y mayor aún cuando se incorporan precozmente alimentos sólidos.

Hay un límite en la excreción de agua libre que está determinada por la cantidad de agua que el riñón debe conservar para excretar la carga de solutos aportados por la dieta. Por lo tanto hay que considerar los siguientes factores:

- Ingestión acuosa
- Pérdidas acuosas extrarrenales
- Sobrecarga de solutos
- Capacidad de concentración renal.

La sobrecarga renal de solutos puede estimarse según la siguiente fórmula:

Sobrecarga renal de solutos = solutos incorporados por la ingesta (Na⁺, K⁺ y Cl⁻) (1 mEq = 1 mOsm) + los solutos de la dieta (1 g de proteína + 4 mOsm de eliminación renal obligada).

Esta sobrecarga renal de solutos debe eliminarse en un volumen de agua ingerida que es menor mientras mayor sea la capacidad de concentración renal (Figura 23.1).

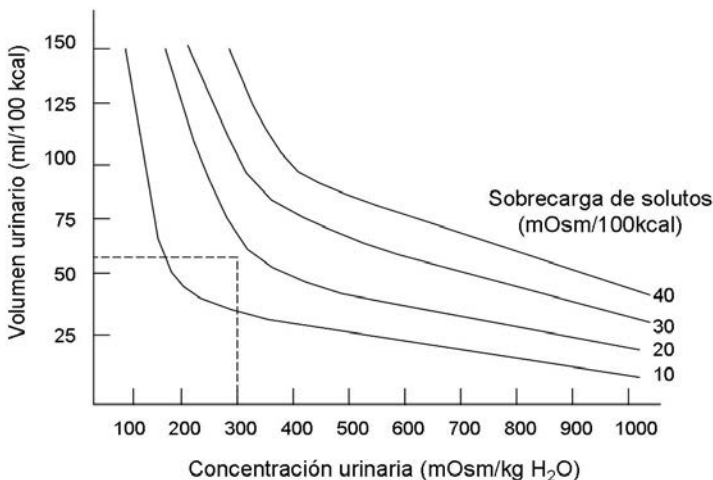


Figura 23.1: Volumen urinario en función de la capacidad de concentración urinaria para diferentes cargas renales de solutos. La línea punteada representa la situación ideal para una concentración de orina isoosmolar (300 mOsm/kg H₂O). Por ejemplo: Para una sobrecarga renal de 15 mOsm/100 kcal, el volumen urinario es aproximadamente de 55 ml/100 kcal.

Por lo tanto los lactantes pequeños, principalmente en los menores de 3 meses, los prematuros y en los alimentados con fórmulas no adaptadas, tienen riesgo de deshidratación hipernatrémica, ya que tienen una limitación en la capacidad de concentración urinaria.

Las pérdidas insensibles en el RNT son de 15-35 ml/kg/día siendo mayores en el prematuro y aumentan con la hipertermia, lumino-terapia, servocuna y taquipnea. Es importante tener presente la distribución de agua corporal en neonatos ya que es función de la edad gestacional (Tabla 23.6)

Distribución del agua corporal en neonatos según la edad gestacional

Balance ácido-base

El riñón puede regular el equilibrio del hidrógeno (H^+) por medio de la normalización de la concentración de bicarbonato en sangre. Reabsorbe completamente el bicarbonato filtrado y forma un nuevo bicarbonato por medio de la secreción de H^+ en la nefrona distal. El H^+ secretado en la luz tubular es captado por los amortiguadores fosfato (HPO_4^-) y amoníaco (NH_3). El riñón también contribuye al equilibrio ácido-base por la excreción neta de ácido:

Excreción neta de ácidos = Acidez titulable ($H_2PO_4^-$) + amonio (NH_4^+) - bicarbonato urinario

Por lo tanto, esta excreción ácida debe ser equivalente a la cantidad de hidrógeno generada por el metabolismo y por el crecimiento óseo, que en el niño es de 1,5 a 2 mEq/kg/día.

El umbral de excreción del bicarbonato es

menor en el lactante, (22mEq/l) respecto al niño mayor o el adulto (24-26 mEq/l) y aún menor en el RNPT. Su valor al nacer es de 18,5 mEq/l y a las 3 semanas de vida de 20 mEq/l. El límite inferior del umbral fisiológico es de 14 mEq/l, teniendo una gran variabilidad individual. A esto se la denomina "acidosis fisiológica del lactante y se debe a una baja actividad de la anhidrasa carbónica (AC). La AC-IV en el TP se encarga de catabolizar el ácido carbónico en CO_2 y H_2O . El CO_2 difunde a la célula y se une con H_2O formando ácido carbónico, el que se disocia en bicarbonato (que se reabsorbe en la membrana basolateral) e H^+ que es secretado a la luz tubular a través del anti-transportador Na^+/H^+ . Esta reacción es catalizada por AC-II. Tanto la AC-II como la AC-IV aumentan luego de nacer contribuyendo a la mayor reabsorción de bicarbonato en el riñón maduro.

Los RNPT tienen una excreción neta de ácidos (acidez titulable y amonio) muy limitada (aproximadamente 50% menos que los RNT). Por ello, luego de una carga ácida, rara vez presentan orinas con pH urinarios inferiores a 6 hasta los 2 meses de vida. Los recién nacidos pretérminos presentan una cierta incapacidad de acidificación urinaria como consecuencia de un defecto en la amoniogénesis. La producción de amonio está relacionada con la edad gestacional pero se ve influenciada por la necesidad de excreción ácida que impone el contenido proteico de la dieta.

Una ingesta de 4 gr/kg/día o mayor de proteínas produce una sobrecarga excesiva de ácidos para el RNPT con la consiguiente aparición de acidosis metabólica que se compensa con mayor reabsorción de bicarbonato. Aunque el RNT y el lactante tienen una capacidad

Tabla 23.6: Distribución del agua corporal total en neonatos según edad gestacional. LEC: líquido extracelular, LIC: líquido intracelular, ACT: agua corporal total.

Edad gestacional (semanas)	LEC (%)	LIC (%)	ACT (% del peso corporal)
24	60	26	86
28	57	26	84
30	55	28	83
32	53	29	82
34	51	30	81
36	49	31	80
38	45	33	78

renal de excreción de ácidos bien desarrollada, los mecanismos renales están funcionando al máximo en condiciones de salud, debido al rápido crecimiento y a la elevada carga proteica. Consecuencia de ello, en determinadas situaciones patológicas (pielonefritis, gastroenteritis, sepsis, etc.) se observa frecuentemente acidosis metabólica.

El cálculo del anión Gap plasmático ($\text{Na}^+ + \text{K}^+ - \text{HCO}_3^-$) es muy útil ya que valores superiores a 16 mEq/l son sugestivos de acidosis láctica mientras que valores inferiores a 8 mEq/l prácticamente la excluyen.

Ácido úrico

La excreción urinaria de ácido úrico es mayor mientras menor sea la edad gestacional. La concentración plasmática también está elevada en RNPT, siendo de $7,7 \pm 2,7$ mg/dl. En el RNT es de $5,2 \pm 1,6$ mg/dl. La uricemia aumenta más aún en estados patológicos como hipoxia, cardiopatía congénita, cirugías cardíacas, rabdomiólisis y uso de sustancias hiperosmolares, lo cual contribuye al desarrollo de insuficiencia renal aguda. El índice urinario de ácido úrico/ creatinina es un marcador de gravedad en cuadros de asfixia perinatal.

Calcio

La población pediátrica tiene una reserva total de Ca^{++} inferior a la del adulto, con niveles plasmáticos más elevados y mayor requerimiento de aportes diarios. En el embarazo hay pasaje transplacentario activo de calcio (Ca^{++}) y fósforo (P) al feto, que acumula el 80% del Ca^{++} corporal fetal total en el tercer trimestre de embarazo. Los RNPT tienen una reserva menor. La calcemia y fosfatemia son mayores en el feto que en la madre, lo que se asocia a una hormona paratiroidea (PTH) baja o inhibida y calcitonina fetal elevada secundaria a la hipercalcemia. La vitamina D tiene poco pasaje transplacentario y puede ser indetectable al nacer, pero tanto el RNT como el prematuro, tienen una adecuada capacidad para absorber y metabolizar la vitamina D. Al nacer, cesa el aporte de calcio transplacentario, por lo que se produce una hipocalcemia y aumento progresivo de P, con estimulación de la secreción de PTH y de la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$; así se estabiliza la calcemia en

valores superiores a 7 mg/dl en el prematuro y de 8mg/dl en el RNT luego de las primeras 48 horas de vida extrauterina.

Fósforo

El fósforo total del organismo se duplica desde el nacimiento hasta la edad adulta. El fosfato intracelular es importante en la promoción y liberación de energía, así como en el funcionamiento de las enzimas celulares. En el RN su valor plasmático varía desde 4,8 a 8,2 mg/dl.

Magnesio

En el lactante el magnesio (Mg^{++}) corporal es aproximadamente de 22 mEq/kg, mientras que en el adulto es de 28 mEq/kg. El Mg^{++} plasmático oscila entre 1,5 y 1,9 mEq/l.

Fármacos en el riñón neonatal

Los cambios rápidos en el FG y en la función tubular que ocurren luego del nacimiento, requieren que la dosis de medicamentos sea ajustada al nivel de función renal.

- **IECA:** El uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) durante el embarazo ha sido relacionado con un aumento de la morbimortalidad fetal y neonatal en la mayoría de estudios realizados. Los efectos hemodinámicos mediados por el bloqueo de la síntesis de la angiotensina II desencadenan una disminución del flujo útero-placentario y un descenso de la presión hidrostática en el capilar glomerular del riñón fetal, con el consiguiente descenso del filtrado que lleva a la anuria e insuficiencia renal. Esta insuficiencia renal, secundaria a las alteraciones hemodinámicas producidas por los IECA, puede ser reversible dependiendo del período gestacional en que se utilicen, del tiempo de duración del tratamiento y de la vida media del fármaco. Por lo tanto está contraindicado durante el embarazo. Otros efectos secundarios incluyen oligohidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, insuficiencia renal aguda fetal y neonatal, malformaciones óseas, contracturas de miembros, conducto arterioso persistente, hipoplasia pulmonar, hipotensión prolongada y

muerte neonatal. Estos efectos teratogénicos de los IECA se deben a los cambios hemodinámicos que, por medio de la inhibición de la síntesis de angiotensina, se producen en el flujo útero-placentario y en el propio riñón fetal y por sus efectos antiproliferativos. La inhibición del sistema renina-angiotensina produce una disminución del flujo útero-placentario secundaria a la caída de la presión arterial sistémica debida a una importante vasodilatación, y a la disminución de la síntesis de prostaglandinas a nivel uterino que da lugar a una vasoconstricción local.

Por otra parte, la perfusión renal, ya de por sí fisiológicamente baja en el feto y en el recién nacido, es mantenida por la actividad del SRAA; la angiotensina II, a través de su acción vasoconstrictora preferente sobre la arteriola eferente del glomérulo, mantiene la perfusión renal y aumenta la fracción de filtración. Los IECA atraviesan la placenta e inhiben este sistema de autorregulación en el feto; producen vasodilatación predominante en la arteriola eferente y provocan un descenso de la presión hidrostática glomerular con la consiguiente disminución del filtrado, anuria e insuficiencia renal.

- **Indometacina:** La indometacina es un agente antiinflamatorio, analgésico inhibidor de la prostaglandina sintetasa, utilizado frecuentemente como tocolítico. Este fármaco puede inhibir las contracciones uterinas en forma efectiva en la amenaza de parto prematuro por lo que sería considerado como el mejor tocolítico existente a no ser por su efecto adverso más importante sobre el feto que es la cierre del conducto arterioso, en especial si es utilizado durante el trabajo de parto ya instalado.

Para la Food and Drug Administration, este fármaco es considerado como perteneciente a la categoría D (drogas que en experimentos en humanos han demostrado defectos en el nacimiento, pero que los beneficios potenciales de la droga pueden ser aceptables a pesar de su riesgo conocido) ya que puede asociarse a la producción de hipertensión pulmonar persistente en

el recién nacido, focomielia y agenesia del pene. Algunos autores han comunicado casos de oliguria fetal y consiguiente oligohidramnios.

En el embarazo puede ocasionar hipoperfusión y fallo renal agudo, acompañado generalmente de oligohidramnios. En el recién nacido disminuye el FG, el aclaramiento de agua libre y la excreción urinaria de electrolitos. Las evidencias indican que el efecto farmacológico de la droga sobre el feto es indiscutible si se toman en cuenta los datos experimentales. La indometacina puede ser usada sin riesgo hasta la semana 34, debido a que el efecto es reversible luego de interrumpir su administración y a que el efecto vasoconstrictor es independiente de los niveles de la droga en el feto.

- **Furosemida:** La furosemida es un diurético de asa que induce diuresis de comienzo rápido, potente y de corta duración. El efecto diurético se presenta 15 minutos después de una dosis intravenosa y en el transcurso de una hora después de administración oral. La furosemida bloquea el sistema de cotransporte de la $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ localizado en la membrana luminal de las células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. La acción diurética resulta de la inhibición de la reabsorción del cloruro de sodio en este segmento del asa. Su efecto antihipertensivo se atribuye a un aumento de la excreción de sodio, a una reducción del volumen sanguíneo y a la disminución de la respuesta del músculo liso vascular a estímulos vasoconstrictores. La furosemida cruza la barrera placentaria y se transfiere lentamente al feto. En el feto o en el recién nacido se encuentran las mismas concentraciones que en la madre. Hasta la fecha no se han detectado malformaciones en humanos que pudieran estar relacionadas con furosemida; sin embargo, no se tiene suficiente experiencia como para llegar a una conclusión acerca de los posibles efectos nocivos sobre el embrión/feto. No debe administrarse furosemida durante el embarazo a menos que existan razones médicas imperativas. El trata-

miento durante el embarazo requiere del monitoreo del crecimiento fetal.

- **Aminoglucósidos:** Debido a su eliminación es renal, la dosis debe ser ajustada al valor del FG. Esto debe ser realizado semanalmente ya que una dosis que puede ser tóxica al nacer, puede ser insuficiente unas pocas semanas más tarde. La vida media de la gentamicina es inversamente proporcional a la edad gestacional, por lo tanto se debe usar la edad corregida más que la edad postnatal para el cálculo de la dosis.
- **Contraste radiológico hipertónico:** La dosis que se usa generalmente de estas sustancias con una osmolaridad de 1300-2000 mOsm/kg H₂O puede causar un aumento brusco de la osmolaridad plasmática de 20 a 110 mOsm/kg H₂O y ocasionar hemorragia intraventricular cerebral, principalmente en prematuros.

Valoración del sedimento urinario

Como fue mencionado anteriormente, la orina del RN es diluida:

- RNPT: densidad urinaria de 1003-1005
- RNT: densidad urinaria de 1005-1010

Se puede observar una *proteinuria* leve de < 50 mg/dl durante los primeros días de vida, siendo mayor en el RNPT. Luego de la primera semana de vida, se debe considerar patológica. Una proteinuria persistente y severa es rara en el neonato.

La *hematuria* también es rara y puede observarse en diátesis hemorrágica, uropatías obstructivas, infección urinaria, enfermedad quística renal, traumatismo renal, trombosis venosa renal, necrosis cortical, displasia quística renal, necrosis tubular aguda, tumor de Wilms u otros tumores renales.

Se puede observar una ligera glucosuria transitoria, debido al bajo umbral para la glucosa en nefronas inmaduras.

Bibliografía

1. Assael BM: Pharmacol Ther 1982; 18: 159-197.
2. Barker D y col. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; 341:938-941
3. Barker DJ. Developmental origins of adult health and disease. J Epidemiol Community Health 2004; 127:515-526.
4. Bonilla- Felix M. Am J Physiol Renal 2004; 287: 805-810
5. Chevalier RL, Kidney International 2001; 59:1617-1625.
6. Downing GJ y col. Pediatr Radiol 1991; 21:563-565.
7. Drukker A. , Guignard P. Nefrología Pediátrica. Editores García Nieto, Santos F., 2000: 395-401.
8. Drukker, Guignard; Curr Opin Pediatric 2002 .Apr: 14(2): 175-182.
9. Ferraris J., Vallejos G, Goldberg J. Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Segunda edición 2008. 33-36
10. García B. y C. Saieh A. Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica. 2007. Vol 7-n1-35-41.
11. Hayslett J.P., y col. Am J. Physiol. 1982 , 243: F103 F 112.
12. Haycock G.B. Br J Urology 1998 Apr; 81:33-8
13. Moniz C.F, J Clin Pathol 1985; 38:468-72.
14. Ortolá, M. J. Sanahuja, F. Martínez, I. Zamora y J. Simón. Insuficiencia renal en el recién nacido por administración de inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina en el embarazo. Nefrología. Vol. XVI. Núm. 2:181-183. 1996.
15. Rabinowitz R , Am J Obstet Gynecol 1989; 161:1264-6.
16. Rodríguez Soriano. Nefrología Pediátrica. Gordillo Paniagua. España 1996; 51-66.
17. Rodríguez Soriano. Maduración del riñón neonatal. Nefrología Pediátrica. Gordillo Paniagua, Exeni R. de la Cruz J. Tercera edición .2009; 5:76-87.
18. Robinson R. The fetal origins of adult disease. BMJ 2001; 322-376.
19. Sierro A. Giordano M. Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Segunda edición 2008. 740-746.
20. Sulyok E, et al: Biol neonate 35:60, 1979.
21. Vazquez L., Gay D. Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Segunda edición 2008: 325-354.
22. Van der Veyver I.B., Moise KJ, Ou C y Carpenter RJ. The effect of gestational age and fetal indomethacin levels on the incidence of constriction of the fetal ductus arteriosus. Obstet Gynecol. 1993 Oct;82(4 Pt 1):500-3
23. Wright, F.S., Giebisch, G: Am . J. Physiol. 1978, 235:F215-F227.
24. Zhou H, Stalin LM. Seminars in Perinatology 2004; 28:103-111.

Fisiología del envejecimiento renal **24**

Aranalde G., Mujica G., Negri M.

Introducción

Con el avance de la medicina y la mejoría de la calidad de vida, el grupo de personas mayores experimenta un incremento progresivo. Conforme se superan los 65 años la probabilidad de una limitación en la funcionalidad aumenta progresivamente. Por ello es de suma importancia el papel de la geriatría en tratar de prevenir o minimizar esta pérdida de independencia para las actividades de la vida diaria, muy especialmente en relación a los adultos mayores.

A medida que envejecemos ocurren dos fenómenos paralelos, una declinación fisiológica normal y un aumento en la prevalencia de ciertas enfermedades. Aunque estos procesos se influyen entre sí, existe una declinación fisiológica que es independiente del desarrollo de enfermedad.

Existen varias entidades patológicas que son más frecuentes en el adulto mayor y si

bien se consideraban como propias del envejecimiento, evidencias actuales desmienten tal relación. Este es el caso de la osteoporosis, enfermedad de Alzheimer y otras. Algunas de estas entidades pueden prevenirse o controlarse de modo que no determinen tempranamente discapacidad. Sólo los cambios que están presentes en todos los individuos que envejecen, y que aumentan en magnitud con la edad, representan envejecimiento per se.

El envejecimiento según la Organización Mundial de la Salud es un “Proceso fisiológico que comienza en la concepción y ocasiona cambios característicos para las especies durante todo el ciclo de la vida”. En los últimos años de la vida, esos cambios producen una limitación de la adaptabilidad del organismo en relación a su medio. El ritmo con el que se producen estos cambios en los diversos órganos de un mismo individuo o en distintos individuos no son iguales.

Es importante destacar que el envejecimiento es un proceso normal, ocurre en todos los seres vivos, comienza en el momento de nacer, se acentúa en los últimos años, se produce una limitación de la adaptabilidad, es un proceso no uniforme, diferente de una especie a otra, distinto de un hombre a otro y que en un mismo ser humano no todos sus órganos envejecen a un mismo tiempo. Según la Organización Panamericana de la Salud el envejecimiento consiste en un “Proceso de integración entre el individuo que envejece y una realidad contextual en proceso permanente de cambio”. Así, el individuo hace esfuerzos constantes por alcanzar el nivel adecuado de adaptación y equilibrio entre sus propios cambios bio-fisiológicos y aquellos otros que ocurren en los medios ambientes socioeconómicos y culturales más amplios. Desde la perspectiva funcional, el anciano sano es aquel que es capaz de enfrentar el proceso de cambio a un nivel adecuado de adaptabilidad funcional y satisfacción personal.

El envejecimiento saludable reúne ciertas características entre las que se pueden nombrar:

- Actitud positiva frente a la vida.
- Prevenir enfermedad.
- Alimentación equilibrada.
- Poseer actividades e intereses a los que dedicarse.
- Preservar y renovar relaciones humanas.
- Tener ahorros e inversiones previos a jubilación.
- Planear casa-habitación.
- Evitar accidentes.
- Practicar ejercicios.

Características del envejecimiento

El proceso de envejecimiento reúne ciertas características:

1. **Universal.** Propio de todos los seres vivos.
2. **Irreversible.** A diferencia de las enfermedades, no puede detenerse ni revertirse.
3. **Heterogéneo e individual.** Cada especie tiene una velocidad característica de envejecimiento pero, la velocidad de declinación funcional varía enormemente de sujeto a sujeto, y de órgano a órgano dentro

de la misma persona.

4. **Determinado-regulado.** Existen dos aspectos fundamentales en el envejecimiento: la base genética que determina gran parte de este proceso y el efecto regulador que el ambiente puede ejercer sobre la misma.
5. **Intrínseco.** No debido a factores ambientales modificables. En los últimos 2000 años se ha observado un aumento progresivo en la expectativa de vida de la población, pero la máxima expectativa de vida (“maximum life span”) se mantiene fija alrededor de los 118 años. A medida que se ha logrado prevenir y tratar mejor las enfermedades y se han mejorado los factores ambientales, la sobrevida ha mejorado. De esta manera, se observa una mayoría de la población que logra vivir hasta edades muy avanzadas con buena salud y muere masivamente alrededor de los 80 años.
6. **Específico (heterogéneo o individual).** Cada especie envejece de una forma diferente a las demás. Esto establece que el envejecimiento es específico de especie. Incluso hay diferencias intraespecie (el envejecimiento humano no es igual en los países desarrollados que en los subdesarrollados). Esta característica hace que esta etapa del ciclo vital en humanos esté acompañada de las siguientes consecuencias:
 - Un incremento de la mortalidad a medida que progresa la edad.
 - Cambios bioquímicos en la composición de los tejidos del organismo.
 - Progresiva reducción de la capacidad funcional de los órganos.
 - Disminución de la capacidad de las respuestas de adaptación.
 - Incremento de la susceptibilidad y vulnerabilidad a las enfermedades.

El envejecimiento *per se* no es una enfermedad, es un periodo del ciclo vital, aunque existe cierta asociación entre este proceso y un incremento en la incidencia y severidad de las enfermedades. El envejecimiento humano se asocia, generalmente, a pluripatología entendida como la concomitancia de varios síndromes o enfermedades en una misma persona. De esta

manera, es frecuente que el proceso de envejecer se vea afectado, y en algunos casos acelerado, por las patologías o enfermedades asociadas.

Es importante definir ciertos términos habitualmente asociados al envejecimiento. Senectud es el envejecimiento sin alteraciones patológicas. Senilidad se refiere al envejecimiento patológico (término que se tiende a no usar por sus implicancias despectivas). Envejecimiento es un proceso continuo, universal e irreversible que determina una pérdida de la capacidad de adaptación de un organismo a través del tiempo. Determinado por 2 fenómenos paralelos, una declinación fisiológica normal y un en la prevalencia de ciertas enfermedades. Sólo los cambios presentes en todos los individuos que envejecen y que en magnitud con la edad, representan envejecimiento per se.

El Adulto mayor sano conserva la independencia para vivir y poder desarrollar las actividades de su agrado, a pesar de la declinación física y síquica. Cada persona tiene su propio patrón de normalidad (condición basal), por lo que se trabaja en relación a comparaciones en el tiempo (basal vs. actual). Cualquier declinación rápida del estado mental o funcional debe hacer pensar en problemas médicos agudos que deben estudiarse.

Mecanismos y causas del proceso del envejecimiento

La mayor parte de los investigadores concuerdan en que, a diferencia del desarrollo (proceso altamente programado y coordinado) el envejecimiento es estocástico y no determinístico. Es un fenómeno que aparece en un medioambiente protegido (libre de predadores, escasez, accidentes, etc.) como resultado de un fracaso en la homeostasis. Las hipótesis evolucionistas argumentan en contra de la existencia de genes que causen envejecimiento o determinen el potencial de vida, si bien hallazgos recientes contradicen este punto de vista.

La regulación genética podría involucrar lo que se ha llamado el potencial esencial de vida, es decir el desarrollo hasta la madurez sexual y el traspaso de los genes a la próxima generación. Lo que ocurra después con el organismo, exceptuando quizás los primeros años de

vida, le resulta indiferente a la evolución. Se ha propuesto muchas teorías acerca del envejecimiento, pero lo que sabemos acerca de los cambios y procesos moleculares involucrados es controversial y en muchos casos no suficientemente probado, de aquí que más que teorías sería oportuno llamarlas hipótesis. La diversidad de las especies estudiadas, el diferente potencial de vida de cada especie y la enorme complejidad de los factores medioambientales que pueden afectar el estudio, hacen difícil el conocimiento.

Hipótesis del envejecimiento

Existen varias hipótesis que intentan explicar el envejecimiento; entre ellas se encuentran las siguientes:

1. Hipótesis evolucionista.
2. Hipótesis genética.
3. Hipótesis estocásticas.
 - a. Estrés oxidativo.
 - b. Glicosilación.
 - c. Neuroendocrina.
4. Hipótesis del límite telomérico.
5. Otras hipótesis.
 - a. Errores catastróficos (deterioro progresivo por alteraciones en la transcripción y mutaciones)
 - b. Eje mitocondrial lisosómico (Brunk y Terman)
 - c. Teoría de la confiabilidad de los sistemas (reliability theory) (Gavrilov y Gavrilova)
 - d. La "reductive hot spot" hipótesis (de Grey)

Todas ellas reflejan aspectos parciales del envejecimiento y todas se sostienen en datos experimentales. Falta una teoría unificadora, si es que realmente existe un fenómeno común.

Hipótesis evolucionista

Esta hipótesis predice que:

1. Es improbable que existan genes específicos para el envejecimiento.
2. El envejecimiento no está programado, resulta de la acumulación progresiva de daño molecular debido a escasa inversión en mecanismos reparadores. La longevidad está controlada por los genes que regulan la reparación y las defensas (repa-

ración del DNA, defensas antioxidantes).

3. Pueden existir genes deletéreos, que han escapado a la fuerza de la selección o pleiotrópicos, que sólo manifiestan su acción en edades tardías. Múltiples genes contribuyen al genotipo senescente, algunos propios del individuo (se los ha llamado privados) y otros compartidos por poblaciones o especies (públicos).

Hipótesis genética

La comparación entre especies parece sugerir que existe un determinante genético de la longevidad. Un elefante vive 10-20 veces más que un ratón, pero ambos tendrán el mismo número de latidos cardíacos (30 por minuto el elefante y 300 por minuto el ratón) y ambas especies tienen un potencial metabólico similar (kilocalorías usadas por gramo de peso corporal por tiempo de vida) de aproximadamente 200 Kcal. Entre los mamíferos este número es muy similar, en el hombre se da una excepción, con un potencial metabólico de 800 Kcal. Los pájaros tienen un potencial metabólico de 1000 a 1500 Kcal.

La longevidad de las especies está relacionada con el peso corporal y más estrictamente con el peso del cerebro. Algunas especies de peces, tortugas y anfibios aparentemente no envejecen o lo hacen muy lentamente (negligible aging).

Estudios en organismos primitivos han comenzado a trazar un mapa de genes y caminos genéticos que regulan el paso del envejecimiento y que parecen conservarse desde las levaduras a los metazoos.

Estudios en *Saccharomyces Cerevisiae* han demostrado que un gen involucrado en el "silenciamiento" de la cromatina puede ser un regulador clave del envejecimiento. Silenciamiento es un proceso por el cual regiones enteras de cromosomas que involucran muchos genes son inactivadas para la transcripción (SIR 2, SIR 3, SIR 4).

En organismos multicelulares, *C. Elegans*, *Drosophila* y ratones, una mutación que involucra un gen único extiende notablemente la longevidad. Este gen regula factores relacionados con la expresión de insulina/IGF-1 (*daf 2*). Estos animales viven más y se conservan notablemente saludables.

Diversas mutaciones que alargan la vida también confieren resistencia al stress oxidativo. A la inversa, mutaciones que aumentan el daño oxidativo reducen la longevidad.

Hipótesis estocásticas

a. Estrés oxidativo (radicales libres del oxígeno)

Los radicales libres (RL) son moléculas o átomos altamente reactivos que al no ser neutralizados por los sistemas antioxidantes protectores, pueden fijarse y dañar la estructura de ácidos nucleicos, lípidos y proteínas. En los sistemas biológicos los radicales libres del O_2 son los más importantes, en particular el superóxido y el radical hidroxilo. El metabolismo oxidativo normal es la fuente principal del anión superóxido. Hasta el 2% del O_2 ingresado en las mitocondrias escapa sin ser procesado totalmente, originando hasta 2×10^{10} moléculas de O_2^- y H_2O_2 por célula y por día.

Otras fuentes de RL son la P450 reductasa, xantino-oxidasa, oxidasa del NADPH, lipooxigenasa y ciclooxigenasa. Las respuestas inmunes por fagocitos producen superóxido, hidroxilos, peróxido de hidrógeno y ácido hipocloroso. Existen numerosas fuentes exógenas de RL como el humo de tabaco, ácidos grasos, metales y radicales orgánicos entre otros. Agentes físicos productores de radicales libres incluyen radiaciones gamma y ultravioleta.

El stress oxidativo daña el DNA, tanto los RL endógenos como exógenos modifican bases del DNA y producen alteraciones en la cadena. Los RL producen más de 30 diferentes DNA aductos, todos potencialmente mutagénicos. La liberación de RL endógenos produciría 10^4 mutaciones por día.

Las enzimas reparadoras remueven gran parte de las lesiones, pero no todas las bases dañadas son eliminadas y se acumulan con la edad. Cuando una rata llega a la vejez (2 años) acumula 2.000.000 de lesiones en el DNA por célula. En el ser humano los linfocitos del anciano presentan mutaciones que son 9 veces más numerosas que en el joven. El DNA mitocondrial acumula 10 veces mayor daño que el nuclear, probablemente por la cercanía con la producción de superóxido en la cadena respiratoria y la ausencia de mecanismos protectores.

El organismo se defiende reciclando las mitocondrias, lo cual es un proceso limitado, las mitocondrias recicladas pasan a los lisosomas que las degradan con progresivo incremento de un pigmento no degradable y fluorescente, llamado lipofuscina. Los RL también dañan los lípidos, peroxidando las membranas celulares y mitocondriales y la LDL. Inactivan múltiples enzimas y oxidan las proteínas.

Los fagocitos, que operan por medio de un shock oxidativo contra bacterias, parásitos o células infectadas (liberando O_2 , H_2O_2 y otros), podrían contribuir, en las infecciones crónicas, a la aparición de neoplasias dada la reconocida relación entre cáncer e inflamación crónica (esquistosomiasis, clonorchiasis, helicobacter *pilori*). También se ha relacionado a los RL con varias enfermedades de la vejez como Parkinson y Alzheimer y otras de etiología menos precisa como la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington. Los pacientes que padecen hemocromatosis están más sujetos a padecer cáncer y enfermedades cardiovasculares ya que el hierro promueve la generación de RL de los peróxidos.

Senescencia celular y stress oxidativo: Diversos estudios señalan que los RL influyen en el desarrollo de fenotipo senescente. Fibroblastos humanos cultivados en medios pobres en O_2 viven más tiempo. Si la tensión de O_2 se incrementa los cultivos viven menos y los telómeros se acortan más rápidamente.

La teoría de los RL se ha visto notablemente complicada por el hallazgo de que los RL son además agentes de señalamiento con múltiples funciones celulares. De allí, alguna descripción de los RL como “espada de dos filos” necesarios y desfavorables a la vez.

La obesidad incrementa notablemente el stress oxidativo lo cual podría explicar algunas patologías asociadas a la misma. Si el stress oxidativo interviene en el envejecimiento, una mayor tolerancia al mismo deberá extender la longevidad. Sosteniendo esta presunción, varias modificaciones genéticas, en *Caenorhabditis Elegans*, *Drosophila* y ratones (que confieren mayores defensas antioxidantes), han demostrado incrementar la longevidad de dichas especies.

Múltiples datos experimentales y epidemiológicos sugieren efectos favorables de los

antioxidantes naturales de la dieta, así como de su suplementación, confiriendo efectos protectores y preventivos, mejorando la posibilidad de alcanzar el promedio de vida óptimo.

La extensión de la longevidad se ha alcanzado en especies animales con antioxidantes sintéticos, miméticos de superóxido dismutasa y catalasa y con N-acetilcisteína y melatonina. La farmacología precisa de las intervenciones antioxidantes, aún nos elude, como lo demuestran las contradicciones que se observan en la literatura.

b. Hipótesis de la glicosilación neuroendocrina

Curiosamente, uno de los agentes ofensivos de la integridad de nuestras moléculas es la glucosa. En su disposición habitual, la D-glucopiranososa, como anillo cerrado, es notablemente estable y poco reactiva, razón por la cual, probablemente la evolución la eligió como combustible. En este rol circula abundantemente por el organismo. Sin embargo puede volverse dañina a través de su transformación en los que se han llamado “productos avanzados de glicosilación” (AGE’s) por un proceso químico, intrincado y primitivo, que no requiere catálisis enzimática y depende solamente de la temperatura y la abundancia de reactantes. Este proceso se produce espontáneamente en todos los seres vivos, animales e incluso vegetales. Como AGE, la glucosa se vuelve un “pegamento” que vuelve a los tejidos inelásticos. Provoca también, en las arterias, inflamación con hipertrofia del músculo liso y cambios precursores de ateroma. Afecta a proteínas y a todas las macromoléculas biológicas, lípidos y ácidos nucleicos. No solo produce trastornos mecánicos y daño obstructivo sino que perturba las funciones celulares a través de receptores específicos para los AGE’s. Estos son receptores de la superficie celular miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas y se expresan en endotelio, músculo liso, macrófago, mesangio y neuronas. El proceso se produce en el interior de todos los organismos, incrementándose cuando se elevan las concentraciones de glucosa. Una parte importante de AGE’s proviene de la dieta. La teoría de la glicosilación propone que las modificacio-

nes estructurales así creadas son significativas influencias en el desarrollo de patologías del envejecimiento y en especial de la diabetes.

La albúmina glicosilada está elevada en el suero de los diabéticos. Puede inducirse nefropatía diabética por la administración intravenosa de albúmina glicosilada, que se transporta a los glomérulos donde contribuye a la expansión mesangial y a engrosamiento de la basal. Las neurofibrillas del Alzheimer contienen pirralina y pentosidina que son productos finales de las reacciones de Maillard.

c. Hipótesis neuroendócrina

Esta teoría propone que la disminución funcional de las neuronas y sus secreciones hormonales asociadas son centrales en el proceso de envejecer. Debido a que el sistema neuroendócrino regula el desarrollo temprano, la pubertad y el metabolismo, cambios en este sistema deberían tener profundos efectos. Algunas evidencias experimentales abonan esta teoría. La hipofisectomía, seguida de reemplazo hormonal extendió la vida de los ratones.

La reducción de la transmisión dopaminérgica es más notable en razas de ratones de vida corta. El deprenyl, conserva el sistema dopaminérgico y prolonga la longevidad. En general y con el envejecimiento se produce disminución de los niveles hormonales. Se ha intentado revertir el envejecimiento humano con hormona del crecimiento, esto provoca un cambio notable en los sujetos tratados, pero los resultados a largo plazo son desalentadores.

Como se ha señalado la modificación genética que afecta las funciones insulino-símiles, promueve la longevidad en nematodos, moscas y ratones.

Hipótesis del límite telomérico

Uno de los experimentos más famosos de la biogerontología fue el que realizaron Hayflick y Moorhead, observando que cultivos de fibroblastos humanos tenían un número finito, limitado, de divisiones celulares, alrededor de 50, entrando luego en reposo senescente. Este límite de divisiones, aparentemente programado genéticamente, se denomina "límite de Hayflick". Las secuencias de seis bases (TTAGGG) que se encuentran en los extremos de los

cromosomas humanos, los telómeros, pierden una parte en cada división celular. La longitud remanente de los telómeros es un buen indicador de las divisiones que restan.

Las células germinativas (y las neoplásicas), producen telomerasa, para reconstituir la parte perdida de cada telómero. Hay buena correlación entre la longevidad y el número de Hayflick de cada especie. Los ratones, viven tres años y tiene un límite de 15 divisiones, las tortugas de Galápagos, que viven 175 años, pueden dividirse 150 veces.

En el momento de la concepción el telómero humano tiene unas 10.000 bases. En el momento del nacimiento su longitud se ha reducido a la mitad. Si los telómeros son una especie de reloj, cuyo acortamiento lleva a envejecer, podría pensarse que la longevidad se prolongaría añadiendo telomerasa a las células somáticas. Una experiencia con fibroblastos humanos, induciendo en ellos telomerasa, demostró que superan el límite de Hayflick en 20 divisiones y se mantienen saludables.

Otras teorías

Existen numerosas teorías con sustento experimental que comparten en alguna medida aspectos de las ya expresadas pero merecen ser consideradas en una presentación más extensa que la que nos ocupa. Mencionaremos solamente la vieja teoría de Orgel de los "errores catastróficos", la del "eje mitocondria-lisosoma" de Brunk y Terman, y la teoría "de la confiabilidad de los sistemas" (reliability theory) de Gavrillov y Gavrillova. Ellos han presentado un convincente trabajo que relaciona la longevidad en humanos con el mes de nacimiento.

Cambios renales asociados al envejecimiento

Cambios morfológicos

Aunque la evaluación de los cambios morfológicos renales asociados al envejecimiento es difícil debido a la alta prevalencia de enfermedades inflamatorias y vasculares sobrepuestas, estudios en personas aparentemente libres de enfermedad han aportado importante información (Tabla 24.1).

Cada riñón contiene 1 millón de nefronas en el momento del nacimiento, éstas aumentan de tamaño, pero no en número, hasta llegar al estado adulto. Durante la maduración se pierden algunas, pero después la pérdida se acelera de forma que entre los 25 y 85 años el número desciende de un 30 a un 40%. La masa renal se incrementa progresivamente desde los 50 gramos al nacer, alcanza 400 g en la cuarta década llegando a pesar 300 g en la novena década. La pérdida de la masa renal depende principalmente de la atrofia progresiva de la corteza renal que refleja una disminución del número de nefrones funcionantes. Antes de los 40 años existen pocos glomérulos esclerosados a diferencia de lo observado en la octava década en donde la atrofia se incrementa entre el 10 al 30% afectando principalmente a los glomérulos de la corteza externa. Los glomérulos funcionantes remanentes incrementan el tamaño aunque recientes mediciones realizadas por análisis imagenológicos asistidos por computadoras sugieren que luego de la cuarta década el tamaño glomerular disminuye levemente.

Los cambios glomerulares que determinan el desarrollo de esclerosis han sido estudiados previamente. La matriz mesangial se incrementa progresivamente y la membrana basal glomerular se engruesa: aparecen anastomosis intraglomerulares libres y se observa decremento de las asas glomerulares funcionando cambios denominados “simplificación glomerular”. Eventualmente, el incremento de la matriz mesangial se condensa en material hialino y colapsa la luz tubular que conduce al

colapso glomerular total. La degeneración glomerular en la corteza renal, a su vez, conduce a atrofia de la arteriola aferente y eferente; en la zona yuxtamedular, la glomeruloesclerosis origina puentes directos entre estas dos arteriolas. Estos cambios podrían contribuir al mantenimiento del flujo sanguíneo medular cuando la perfusión cortical declina. La estructura tubular también disminuye con la edad. Aunque algunos estudios sugieren una disociación entre la atrofia glomerular y tubular, esta hipótesis no ha sido confirmada, y una cercana relación parece existir entre cambios degenerativos glomerulares y aquellos observados en los túbulos. Cambios intersticiales con fibrosis incrementada también ocurren con frecuencia en el riñón envejecido.

La composición química de la membrana basal glomerular difiere entre individuos jóvenes y adultos. Varios cambios han sido detectados con la edad incluyendo un incremento de la glicosilación no enzimática de proteínas y cambios en el grado de sulfatación de glucosaminoglicanos, pero el cambio más frecuentemente hallado es el aumento del contenido de colágeno. Se ha demostrado un moderado incremento de colágeno tipo I y III en áreas con fibrosis intersticial, pero no se detectaron cambios del colágeno tipo I, III ni IV a nivel glomerular. Los cambios observados en el ovillo glomerular, particularmente en la membrana basal, fueron relacionados a un incremento de varias isoformas de lamininas, mientras que en el compartimento intersticial se observó un incremento de fibronectina y trombospondi-

Tabla 24.1: Cambios morfológicos renales asociados al envejecimiento

Cambios macroscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de tamaño y peso • Atrofia cortical relativa
Cambios vasculares	<ul style="list-style-type: none"> • Hialinosis de paredes arteriales
Cambios glomerulares	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento del número de glomérulos esclerosados • Hipertrofia de glomérulos remanentes • Engrosamiento de la membrana basal glomerular • Expansión de la matriz mesangial • Fusión irregular de los procesos podocitarios
Cambios tubulares	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción del número de túbulos • Atrofia del epitelio tubular • Dilatación tubular • Engrosamiento de la membrana basal tubular
Cambios intersticiales	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis intersticial

nas (proteínas de secreción con capacidades antiangiogénicas). La asociación entre fibrosis intersticial y depósito aumentado de colágeno tipo I ha sido avalada por la demostración de niveles aumentado de ARN mensajero que codifica el colágeno tipo I en la corteza renal de ratas ancianas. Estos hallazgos sugieren que la acumulación de este tipo de colágeno juega un rol en la génesis de los cambios morfológicos renales asociados a la edad.

Cambios funcionales

Conforme avanza la edad, el riñón manifiesta significativos cambios morfo-funcionales (Tabla 24.2).

El flujo sanguíneo renal (FSR) disminuye aproximadamente en un 10% por década luego de un máximo alcanzado en la juventud. Así, el flujo plasmático renal (FPR) de aproximadamente 600 ml/min/1.73m² durante la tercera década decae a cerca de 300 ml/min/1.73m² en la novena década lo cual representa una disminución del 50%. La disminución del FSR está asociada a un notable incremento de las resistencias arteriolas aferente y eferente. La declinación del FSR no puede ser explicado como un fenómeno secundario a la disminución de la masa renal descripta anteriormente ya que se demostró que el decremento del FSR está acompañado de una real disminución de la perfusión por unidad de masa de tejido renal. Los cambios constatados en el aparato cardiovascular referente a gasto cardíaco y demás parámetros, tampoco explica la declinación del FSR. Dicha declinación no es uniforme en todo el riñón. De hecho, el flujo sanguíneo cortical se encuentra preferentemente dismi-

nuido con una escasez relativa del flujo sanguíneo en los glomérulos yuxtamedulares. Estos glomérulos muestran una fracción de filtración más alta que los glomérulos corticales.

La velocidad de filtración glomerular (VFG) disminuye progresivamente luego de los 30-40 años. La tasa de declinación es de aproximadamente 0.8 ml/min/1.73m²/año. En contraste con esta disminución, no se observan cambios en las concentraciones plasmáticas de creatinina. Esto sucede debido a una disminución de la masa muscular (de la cual deriva la creatinina) con la edad a una tasa proporcional a la observada en la disminución de la VFG. Así, este parámetro debe ser usado con mucha atención en pacientes ancianos cuando se lo utiliza para valorar la función renal ya que puede conducir a interpretaciones erróneas. Las fórmulas comúnmente usadas para la valoración de la VFG también deben ser tenidas en cuenta esta variable.

Otro aspecto a considerar es la permeabilidad de la membrana glomerular. Solo una minoría de pacientes libre de enfermedad a los 80 años muestra proteinuria clínica. Así parece ser que la permeabilidad de la membrana glomerular se encuentra mínimamente alterada con la edad.

La reabsorción tubular de sodio se encuentra disminuida con la edad. Cuando personas ancianas son deprivadas de sodio, la excreción urinaria de este catión disminuye progresivamente, aunque toma más tiempo llegar a un nuevo equilibrio en comparación con jóvenes sometidos a igual deprivación. El tiempo promedio para efectivizar la reducción en la excreción de sodio en sujetos menores de 30 años es

Tabla 24.2: Cambios funcionales renales asociados al envejecimiento

Flujo sanguíneo renal	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del flujo sanguíneo renal total • Leve aumento del flujo medular
Glomérulo	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la tasa de filtración glomerular • Incremento de la fracción de filtración • Incremento de la permeabilidad a las macromoléculas
Túbulos	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la capacidad de manejo tubular de sodio • Disminución del transporte tubular • Disminución de la capacidad de concentración y dilución urinaria • Disminución de la capacidad de acidificación urinaria
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la síntesis de renina • Disminución de la actividad de la alfa-1-hidroxilasa

de 17 horas, lo cual contrasta con las 31 horas observadas en pacientes mayores de 60 años para alcanzar el mismo objetivo. Sin embargo, el sujeto anciano puede alcanzar el equilibrio respecto al sodio aún bajo dietas con bajo contenido de este ión. Las personas ancianas también manifiestan problemas para manejar una carga de sodio lo cual las hace más propensas al desarrollo de hipertensión y edema agudo de pulmón. Estudios a corto plazo de sobrecarga de sodio mostraron diferentes patrones de excreción relacionados con la edad: luego de una carga de solución fisiológica (CINa 0.9%) de 2 litros, individuos mayores de 40 años mostraron una menor excreción de sodio en 24 horas (con un aumento significativo de excreción durante la noche) en comparación con personas más jóvenes.

Quizás, uno de los aspectos mejor conocidos de la disfunción tubular en el paciente anciano sea su incapacidad relativa para diluir y concentrar adecuadamente la orina. Estudios que han comparado la densidad u osmolaridad urinaria máxima luego de una privación de agua en personas jóvenes y ancianas demostraron claramente que riñones de sujetos ancianos producen orina menos concentrada que pacientes jóvenes. La capacidad de dilución urinaria también se encuentra disminuida en persona ancianas. Durante la diuresis acuosa, la osmolaridad urinaria de personas ancianas es significativamente más alta que la de sujetos jóvenes y el clearance de agua libre de solutos es menor.

Otra alteración ampliamente estudiada es la disminución en el intercambio sodio-hidrógeno y la reabsorción de fósforo acoplada al sodio. Los mecanismos de transporte de membrana en el túbulo contorneado proximal no son afectados de igual manera por el proceso de envejecimiento. Se constató enlentecimiento en la excreción de ácido (comparado con controles jóvenes) cuando son enfrentados a una carga ácida, además los sujetos jóvenes excretan una proporción significativamente mayor de ácido en forma de amonio.

El envejecimiento también está relacionado con una disminución de la concentración y actividad de renina plasmática a pesar de una

concentración plasmática normal del sustrato de renina como así también una disminución del contenido intrarrenal de renina. Las maniobras destinadas a incrementar las concentraciones séricas de renina intensificaron las diferencias de dichas concentraciones entre sujetos ancianos respecto a los jóvenes.

Se pudo también demostrar una menor actividad de la alfa-1-hidroxilasa, situación que conduce a una disminución de los niveles plasmáticos de 1,25-dihidroxicolecalciferol con un deterioro asociado de la homeostasis del calcio.

También ha sido descrito un descenso de la reabsorción de glucosa máxima en el orden del 40% (con presencia de glucosuria).

El envejecimiento no es causa de incontinencia urinaria, pero si determina una serie de cambios anatómicos y funcionales que pueden influir, en mayor o menor medida, conjuntamente con patologías asociadas en el control de la continencia. Estas modificaciones ocurren principalmente en el sistema nervioso central, tracto urinario inferior, próstata y vagina. El inicio o exacerbación de la incontinencia en los ancianos a menudo obedece a factores ajenos a las vías urinarias y que son susceptibles de tratamiento, de ahí la importancia de abordar estos factores de riesgo que incluso pueden restaurar la continencia aunque exista disfunción de las vías urinarias.

A nivel del tracto urinario inferior se han descrito los siguientes hallazgos:

- Disminución del número de células uretrales y su reemplazo por tejido conectivo fibroso.
- Disminución de la capacidad vesical.
- Disminución de la habilidad para posponer la micción.
- Aumento del residuo postmiccional.
- Disminución de la presión de cierre uretral y del flujo urinario.
- Presencia de contracciones no inhibidas del detrusor.
- Crecimiento de la glándula prostática.

Alteraciones del equilibrio hidrosalino

En la actualidad, está bien establecido que el envejecimiento modifica la capacidad del organismo para mantener la osmolaridad plas-

mática y el volumen intravascular dentro de los límites normales, en particular frente a situaciones de estrés. Por ello, en el anciano son especialmente frecuentes la deshidratación y los estados hipo o hiperosmolares. La estabilidad de la osmolaridad y del volumen plasmático se consigue gracias a la acción coordinada de diversos sistemas, fundamentalmente de la hormona antidiurética (ADH), del mecanismo de la sed y de la integridad de la función renal.

Se ha observado un aumento progresivo en las concentraciones de ADH con la edad en ambos sexos. Este aumento no parece estar justificado por variaciones en la farmacocinética de la hormona, puesto que no se han observado cambios en su vida media, volumen de distribución o aclaramiento metabólico. Por el contrario, se ha descrito un incremento de su respuesta ante diversos estímulos. Aunque existe controversia, la mayoría de los estudios describen una hiperrespuesta de ADH a la sobrecarga salina y a la privación hídrica, pero no a los cambios de presión o de volumen, lo que sugiere una hipersensibilidad de los osmorreceptores relacionados con el envejecimiento.

Otras situaciones también provocan respuestas de ADH diferentes en el anciano respecto al adulto joven. Así, mientras que el alcohol condiciona una inhibición sostenida de ADH en el adulto joven, en el anciano provoca, tras una inhibición inicial, un incremento posterior de esta hormona. De forma similar, el tabaco y la metoclopramida, pero no la hipoglucemia inducida por insulina, provocan una hiperrespuesta de ADH con la edad.

El aumento de la secreción de ADH con el envejecimiento se asocia a una disminución de la sensibilidad renal a esta hormona. Así, se ha demostrado una disminución de la capacidad máxima de concentración urinaria relacionada con la edad. El mecanismo propuesto de la misma es un "down regulation" de los receptores de ADH como respuesta a un aumento de su concentración circulante.

Otros sistemas hormonales participan también en la regulación del equilibrio hidrosalino. El anciano presenta una mayor tendencia a la pérdida renal de sodio. Las variaciones en el péptido natriurético atrial (PNA), en el

sistema renina-angiotensina-aldosterona y en la función tubular renal asociadas a la edad pueden contribuir a este efecto. El envejecimiento normal se acompaña de un aumento de la concentración de PNA, tanto en situación basal como tras diversos estímulos fisiológicos y farmacológicos. Por el contrario, la renina y la actividad de renina plasmática y la secreción de aldosterona disminuyen con el envejecimiento. La disminución de la aldosterona parece ser un resultado directo del descenso de la actividad de renina plasmática. Estos cambios justifican la mayor propensión de los ancianos a desarrollar hipoaldosteronismo hiporreninémico, aunque no se conoce si en la pérdida renal de sodio podrían influir también cambios intrínsecos de los túbulos renales.

Finalmente, se ha demostrado también una reducción de la ingestión hídrica y de la sensación de sed en el anciano en situación basal y en respuesta a distintos estímulos osmóticos. A excepción de un estudio, todos los datos apuntan a la existencia de una hipodipsia relativa en las personas de edad avanzada.

El agua es cuantitativamente el componente más importante del organismo, constituyendo aproximadamente dos terceras partes del peso corporal. Como porcentaje de la masa corporal, el contenido de agua es mayor en los hombres que en las mujeres y tiende a disminuir con la edad en ambos sexos. Un hombre de 70-80 años tiene menos de un 60% y una mujer de la misma edad una cantidad inferior al 50%. Esta disminución, que es consecuencia de los cambios que se producen en la composición corporal (pérdida de masa magra e incremento de grasa corporal), puede producir alteraciones en la regulación de la temperatura corporal y aumentar la susceptibilidad a la deshidratación.

El balance entre la ingesta de líquidos y las pérdidas tiene gran importancia y cualquier alteración del mismo puede poner en peligro la vida del individuo. Por ejemplo, un adulto sano y bien nutrido puede vivir incluso 60 o 70 días sin consumir alimento, dependiendo evidentemente de las reservas de grasa que tenga, pero sin agua la muerte se produce en pocos días.

El aporte de agua procede de tres fuentes principales:

- Del consumo de líquidos.
- Del agua de los alimentos sólidos, pues casi todos contienen algo de agua y muchos (frutas, verduras, hortalizas, leche) una cantidad considerable.
- También se producen pequeñas cantidades de agua en los procesos metabólicos de proteínas, grasas e hidratos de carbono.

Las pérdidas de agua incluyen la eliminada por orina, heces, por el sudor y por evaporación a través de la piel y de la respiración. Estas pérdidas pueden elevarse considerablemente cuando se produce una mayor sudoración consecuencia del calor ambiental o de la realización de ejercicio físico intenso y en situaciones de diarrea, infección, fiebre o alteraciones renales.

Una ingesta elevada de agua no presenta problemas fisiológicos en una persona sana, pues el exceso se elimina fácil y rápidamente por los riñones, pero una ingesta baja puede tener efectos negativos de importancia. La hipohidratación se corrige por una mayor ingesta de agua mediada por la sensación de sed. Sin embargo, la sensación de sed disminuye con la edad. El anciano no parece tener sed incluso en situaciones de obvia necesidad fisiológica de agua. La sed en respuesta al estrés por calor y a la deshidratación térmica también se ve reducida en el anciano.

Con la edad se producen también cambios en la función renal y todas estas alteraciones están muy relacionadas con los problemas de deshidratación y de termorregulación en las personas de edad. Estos cambios en la capacidad homeostática se modifican también por la presencia de algunas enfermedades como hipertensión arterial, enfermedades cardio y cerebro-vasculares o por el consumo de fármacos.

Dado que la ingesta de líquidos es el único camino para compensar los déficit de agua y que los riñones son trascendentales en la reducción de las pérdidas de líquido, la disminución de la sed y de la capacidad de concentración del riñón contribuyen a predisponer al anciano a la deshidratación pues se asocia con hipotensión, aumento de la temperatura corporal, confusión mental, dolor de cabeza e irritabilidad. La falta de líquido puede ser el principal contribuyente del estreñimiento, muy común entre las perso-

nas mayores y cuyo tratamiento, además de incrementar la ingesta de fibra dietética, incluye un mayor consumo de líquidos que estimulan físicamente el peristaltismo.

En las personas mayores, es difícil establecer el requerimiento general de agua (cantidad necesaria para equilibrar las pérdidas y mantener una carga tolerable de solutos por los riñones).

Las necesidades de líquidos en una persona mayor también pueden estar influenciadas por la medicación que está tomando, pues el agua corporal también afecta al volumen de distribución de los fármacos solubles en ella. La misma dosis de un medicamento hidrosoluble puede, en un paciente de edad, conducir a mayores concentraciones y, de esta manera, modificar la acción terapéutica o tener otras consecuencias no deseadas.

El requerimiento hídrico en personas mayores se calcula en base a 30 ml/Kg de peso corporal/día, alrededor de dos litros diarios para una persona de 70 kg. La ingesta líquida, además de agua, puede incluir zumos, refrescos, infusiones, sopas, leche y aguas minerales. El alcohol y las bebidas con cafeína no deberían incluirse en esta recomendación debido a su efecto diurético.

Para muchas personas ese objetivo es a veces difícil de conseguir por su avanzada edad, por su incapacidad física que dificulta el acceso al agua, por enfermedades crónicas, demencia o por disminución de la sensación de sed. Otros evitan consumir líquidos por miedo a la incontinencia o por razones sociales.

En las personas mayores el agua se convierte en una verdadera necesidad a la que hay que prestar especial atención y en muchos casos prescribir su consumo.

Función adrenal cortical y envejecimiento

Con la edad, se produce una disminución tanto en la secreción de cortisol como en su tasa de aclaramiento metabólico, de tal forma que las concentraciones basales, el ritmo circadiano y su secreción urinaria permanecen inalterados en el anciano. Tampoco se han descrito cambios en las concentraciones séricas de la proteína transportadora de cortisol.

Las concentraciones basales de ACTH en ancianos son normales o ligeramente más elevadas que las del adulto sano. Se ha descrito respuestas adecuadas del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal frente a estímulos conocidos. En realidad, parece existir más bien una hiperrespuesta frente a las situaciones de estrés. Así, en el anciano se ha referido una respuesta más intensa y prolongada de cortisol y ACTH a distintas pruebas de estímulo, como la hipoglucemia insulínica o la administración de CRHo o de metirapona, respecto a individuos jóvenes. Parece, por tanto, que la normalización de las concentraciones de cortisol tras el estrés agudo se encuentra retrasada, lo que supone una exposición tisular más prolongada a los efectos de los glucocorticoides. Esta hiperrespuesta se ha atribuido a la existencia de un defecto en el receptor o en el posreceptor de la respuesta hipotalámica a la retroalimentación del cortisol circulante y comporta una exposición tisular más prolongada a los efectos de los glucocorticoides en el anciano durante los episodios de estrés. Algunos cambios degenerativos propios del envejecimiento se han relacionado a dicha hipersecreción, ya que se ha observado que valores de estrés de glucocorticoides producen neurodegeneración en el hipocampo y alteran la cognición. Además, el hipercortisolismo también puede contribuir al aumento de riesgo de enfermedades comúnmente asociadas al envejecimiento, como la hipertensión arterial, la aterosclerosis o la diabetes mellitus.

La secreción de dihidroepiandrosterona (DHEA) disminuye de forma lineal entre los 30 y 90 años, aunque con amplia variabilidad interindividual. Las concentraciones de DHEA se ha correlacionado de forma inversa con las cifras de la presión arterial y el colesterol, y su descenso se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, obesidad y cáncer, así como a una disminución en la esperanza de vida.

Metabolismo fosfocálcico en el anciano

El envejecimiento comporta un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas, determinado, principalmente, por una reducción gradual

de la masa ósea con la edad. La reducción de la masa ósea se debe a un desbalance entre la reabsorción y la formación ósea. Con la edad, tiene lugar una disminución de la ingestión de calcio y una reducción en su absorción. Este defecto absorptivo es consecuencia, entre otras variables, de un déficit de vitamina D. La etiología del déficit de vitamina D en el anciano es multifactorial, participando un déficit nutricional, menor exposición solar, disminución de la capacidad cutánea de sintetizar 7-deshidrocolecalciferol y reducción de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal. Adicionalmente, se ha demostrado resistencia de la mucosa intestinal a la vitamina D y disminución del número de sus receptores. Sin embargo, no se han encontrado diferencias, respecto a individuos jóvenes, en las concentraciones circulantes de 24,25-hidroxivitamina D ni en las de su proteína transportadora.

Como mecanismo compensador del déficit de vitamina D y de la disminución de la ingestión del calcio, se produce un hiperparatiroidismo secundario que condiciona un aumento en la reabsorción ósea, principal mecanismo de la pérdida de masa ósea del anciano, ya que existe controversia respecto a la importancia del déficit de vitamina D en el defecto de mineralización. El aumento compensador de parathormona (PTH) es más notable en mujeres que en varones, hallazgo que se atribuye a la pérdida del efecto inhibitorio de los estrógenos sobre la secreción de PTH en la mujer posmenopáusicas. Se ha estimado en un 30% el aumento de las concentraciones de PTH que se produce entre los 30 y los 80 años de edad.

El déficit de vitamina D podría contribuir también a la pérdida de masa muscular que se produce en el anciano, ya que se ha observado una correlación positiva entre fuerza muscular y la 1,25-dihidroxivitamina D₃ en ambos sexos y con la 25-hidroxivitamina D₃ (25OHD₃) en los varones.

En varios ensayos clínicos, se ha demostrado que los suplementos dietéticos de calcio, vitamina D o de ambos proporcionan diversos beneficios, tanto clínicos como bioquímicos: disminución de la PTH, normalización de los marcadores de recambio óseo acelerado, aumento de la densidad mineral ósea y disminu-

ción del número de fracturas. Estos estudios evidencian la importancia de una adecuada ingestión de calcio y vitamina D en ancianos. Por tanto, las estrategias preventivas de la osteoporosis en el anciano deben considerar la administración suficiente de calcio para alcanzar las recomendaciones dietéticas y de vitamina D con el fin de mantener la 25-OHD₃ dentro del intervalo de la normalidad. La administración subcutánea diaria de PTH a mujeres posme-

nopáusicas induce aumento importante en la masa ósea trabecular, con efectos más variables sobre el hueso cortical. Estos hallazgos abren nuevas e interesantes perspectivas terapéuticas.

En el anciano se han descrito concentraciones normales o elevadas de calcitonina, pero se desconoce su posible papel en la patogenia de la osteoporosis, al igual que queda por dilucidar la importancia de otros factores hormonales y humorales.

Bibliografía

1. Amlal H, Wilke C.: "Resistance of mTAL Na [sup +] -dependent transporters and collecting duct aquaporins to dehydration in 7-month-old rats". *Kidney International*, Vol. 64 Issue 2, p544, Aug 2003.
2. Audigé A, Dick B, Frey B.M. y col.: "Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene expression in the aging kidney. *European Journal of Clinical Investigation*, Vol. 32 Issue 6, p411, Jun 2002.
3. Beck L.H.: "The aging kidney. *Geriatrics*" Vol. 55 Issue 4, p26., Apr. 2000.
4. Changsirikulchai S., Hudkins K.L., Goodpaster T.A. y col.: "Platelet-derived growth factor-D expression in developing and mature human kidneys". *Kidney International*, Vol. 62 Issue 6, p2043, Dec 2002.
5. Davidow J.: "El futuro del envejecimiento" VI Jornadas Internacionales de Medicina Interna: 196-205, 2003.
6. Erderly A., Greenfeld Z., Wagner L., Baylis C.: "Sexual dimorphism in the aging kidney: Effects on injury and nitric oxide system". *Kidney International*, Vol. 63 Issue 3, p1021, Mar 2003.
7. Friedman S.A., Raizner A.E., Rosen H. y col.: "Functional Defects in the Aging Kidney". *Annals of Internal Medicine*, Vol. 76 Issue 1, p41, Jan 72.
8. Futterman L.G., Lemberg L.: "The Effects Of Aging On Arteries". *American Journal of Critical Care*, Vol. 12 Issue 5, p472., Sep 2003.
9. GavrilovL.A., GavrilovaN.S.: "Season of brith and human longevity" *J of Antiaging Medicine* 2: 365-366, 1999.
10. Glass T.A.: "Assessing the Success of Successful Aging". *Annals of Internal Medicine*, Part 1, Vol. 139 Issue 5, p382, 9/1/2003.
11. Golden T.R., HinerfeldD.A., Melov S.: "Oxidative stress and aging: beyond correlation" *Aging cell*. 1:117-123, 2002.
12. Gozal D., Row B.W., Kheirandish L. y col.: "Increased susceptibility to intermittent hypoxia in aging rats: changes in proteasomal activity, neuronal apoptosis and spatial function". *Journal of Neurochemistry*, Vol. 86 Issue 6, p1545, 8p., 9/15/2003.
13. Hazzard WR. "General Internal Medicine and Geriatrics: Collaboration To Address the Aging Imperative Can't Wait". *Annals of Internal Medicine*, Vol. 139 Issue 7, p597, 2p., 10/7/2003.
14. Hill G.S., Heudes D., Bariety J.: "Morphometric study of arterioles and glomeruli in the aging kidney suggests focal loss of autoregulation[^{sup} 1]". *Kidney International*, Vol. 63 Issue 3, p1027, Mar 2003.
15. Hoang K., Tan J.C., Derby G. y col.: "Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans". *Kidney International*, Vol. 64 Issue 4, p1417, 8p., Oct 2003.
16. Iglesias R., Lancet G.: "Argentinian president vows to tackle poor standards of geriatric care". Vol. 362 Issue 9384, p625, 8/23/2003.
17. Inui T.S.: "The Need for an Integrated Biopsychosocial Approach to Research on Successful Aging". *Annals of Internal Medicine*, Part 2, Vol. 139 Issue 5, p391, 4p., 9/2/2003.
18. Norman R.A., Hendersen J.N.: "Aging: an overview. *Dermatologic Therapy*" Vol. 16 Issue 3, p181, Sep 2003.
19. Onorato J.M., Jenkins A.J. et. al.: "Pyridoxamine, an inhibitor of advanced glycation reactions, also inhibits advanced lipoxidation reactions" *J. Biol. Chem.* 275: 21177-21184, 2000.
20. Orgel L.E.: "The maintenance of the accuracy of protein sunthesis and its relevance in aging" *PNAS* 49: 571-521, 1963.
21. Perls T., Terry D.: "Understanding the Determinants of Exceptional Longevity". *Annals of Internal Medicine*, Part 2, Vol. 139 Issue 5, p445., 9/2/2003.
22. Rodger: "Renal function in the elderly". *BJU International*, Dec. 98 Supplement 5, Vol. 82 Issue 6, p65.
23. Rodriguez-Puyol D., Cohen J.J., HArrington J.T. y col.: "Nephrology Forum. *Kidney International*, Vol. 54 Issue 6, p2247, Dec. 98
24. Syme S.L.: "Psychosocial Interventions To Improve Aging". *Annals of Internal Medicine*, Part 2, Vol. 139 Issue 5, p400., 9/2/2003.
25. Youngman L., Jin Young K., Ames B. "Protein oxidation associated with aging is reduced by dietary restriction of protein or calories" *PNAS* 89: 9112-9116, 1992.

Índice analítico

A

Acetoacetato 295

Ácido 269, 276

ácidos débiles 270, 277

amortiguación de los ácidos fuertes 270,
273, 277

metabolismo de los ácidos débiles 236,
237, 238

ácidos fijos 294

ácidos orgánicos 236

ácidos titulables 294

ácidos volátiles 342

excreción de ácidos 289, 295

formas iónicas y neutras de ácido 280

fuentes de ácido 315

resorción y secreción de ácido 289, 290

resorción y secreción pasiva de ácido 240

Acidosis 273, 277

acidosis metabólica 309, 322

acidosis respiratoria 311, 327, 331

compensación en la acidosis 323

concentración de potasio en la acidosis 159, 164

metabolismo de la glutamina y excreción de
amonio en la acidosis 295

resorción del calcio en la acidosis 199

secreción de iones de hidrógeno en la
acidosis 294, 310

acuaporinas 109, 110, 112

Agua 25, 59, 75, 91

excreción de agua 295, 408

excreción de agua diuresis por presión
147, 149, 153, 258, 264

excreción de agua y excreción de sodio
133, 148, 149, 405

urea en la excreción de agua 99, 101, 125

valores diarios promedio de la excreción de
agua 97

filtración de agua

valores diarios promedio de la filtración de
agua 149, 252, 257

ingestión de agua

afección de la ingestión de agua por la sed
95, 133, 144, 103

ingestión de agua y gradiente osmótico

medular 98, 102, 110, 407
ingestión de agua y osmolalidad de los líquidos corporales 94, 95, 105, 424
valores diarios promedio de la ingestión de agua 94, 95, 97
movimiento de agua por osmosis 75, 77, 83, 86
perdida de agua 96, 102
pérdida insensible de agua 96
pérdida obligatoria de agua 96
permeabilidad de los segmentos tubulares al agua 98
Albúmina 39, 83, 89, 189, 232
Alcalosis 273, 277
alcalosis metabólica 163, 225, 309, 325, 347
alcalosis respiratoria 304, 322, 33, 335
compensación en la alcalosis 326, 334
concentraciones de potasio en la alcalosis 164
excreción de amonio en la alcalosis 295
metabolismo de la glutamina en la alcalosis 288
resorción de calcio en la alcalosis 199
secreción de iones de hidrógeno en la alcalosis 290
Aldosterona 137, 140
aldosterona y concentraciones de angiotensina II 134, 137
aldosterona y equilibrio del potasio 163, 177
vías en aldosterona y equilibrio del potasio 175
aldosterona y equilibrio del sodio 137
concentraciones plasmáticas de aldosterona 137, 163, 177
concentraciones plasmáticas de aldosterona hipertensión 153
mecanismo de acción de la aldosterona 138, 139
Angiotensina II 134, 263
angiotensina II y secreción de aldosterona 134
autorregulación de la TFG 259
e interacciones con la renina 135
natriuresis y la diuresis por presión 147
producción de angiotensina II 135
Asa de Henle 48, 98, 111, 130

B

Base
exeso de bases 285, 318, 342
excreción de base 290

cuantificación de la excreción de base 294, 297
resorción y secreción de base 297
Bicarbonato 94, 231
concentraciones plasmáticas de bicarbonato en los trastornos acidobásicos 323, 324, 326, 327, 329, 330, 331
excreción de bicarbonato 297
medición 294
regulación 297
filtración de bicarbonato 290
generación de bicarbonato 294
contribución renal a la generación de bicarbonato 294
mecanismos de transporte del bicarbonato 296
producción intracelular de bicarbonato 293
resorción y secreción de bicarbonato 296

C

Calcio 94, 189, 193
afección del calcio por la hormona paratiroidea 199
equilibrio del calcio
afección del equilibrio del calcio por la hormona paratiroidea 199
equilibrio del calcio por la vitamina D 203
sitios efectores para el equilibrio del calcio 199
excreción de calcio 204
filtración del calcio 195
ingestión dietética de calcio 191
mecanismos de transporte del calcio 192, 295
hueso 200
intestinal 191
resorción de calcio 202
afección de la resorción de calcio 202, 204
afección de la resorción de calcio por el sodio 196
afección de la resorción de calcio por la hormona paratiroidea 199
afección de la resorción de calcio por los diuréticos 196
diferencias segmentarias de la resorción de calcio 195
resorción de calcio intestinal 192
Carga filtrada 229, 231, 252, 253
Corpúsculo renal 41
anatomía del corpúsculo renal 41

barrera a la filtración en el corpúsculo renal 44
 capas del corpúsculo renal 43
 Creatinina 231, 235, 403
 concentraciones plasmáticas de creatinina como indicadores de la TFG 253
 excreción de creatinina 235
 secreción de creatinina 235
 tasa de depuración de creatinina 235

D

Depuración 253
 cuantificación de la depuración 252
 definiciones de depuración general y renal 252
 depuración para-aminohipurato 236
 depuración y tasa de filtración glomerular 252
 depuración y tasa neta de resorción y secreción 230
 Diabetes insípida 365
 Difusión 230, 232
 difusión facilitada 236, 191, 223
 Diuresis 229, 359, 363
 diuresis agua 365
 diuresis osmótica 365
 diuresis presión 147
 Diuréticos 175
 diuréticos con fármacos que ahorran potasio 176
 diuréticos de asa 365
 diuréticos de asa potasio y dos cloruros 128
 diuréticos de asa que inhiben al simportador de sodio 128

E

Endotelio 44, 143, 250
 Epitelio 44
 diferencias del endotelio en los segmentos tubulares 44
 estructura y componentes del endotelio 44
 podocitos de las células en el epitelio 44
 polaridad del epitelio 44
 transporte a través del epitelio 44
 mecanismos básicos en el transporte a través del epitelio 44
 transporte a través del epitelio paracelular 44
 transporte a través del epitelio transcelular 44

uniones apretadas en el epitelio 44
 Excreción 39, 97, 119, 167
 afección de la excreción por las tasas de filtración y resorción 229
 excreción ácidos y bases 234, 239
 excreción de agua 95, 259, 408
 excreción de calcio 190
 excreción de creatinina 231
 excreción de fármacos 240
 excreción de potasio 167, 388
 excreción de sodio 259, 405
 excreción de sustancias bioactivas 234, 237
 unidades de depuración en la excreción 230

F

Fármacos 236, 365, 410, 425
 diuréticos 129, 130
 Filtración glomerular 39, 149
 coeficiente de filtración glomerular 248
 fracción de filtración glomerular 248
 Flujo sanguíneo renal 136, 237, 422
 autorregulación del flujo sanguíneo renal 247
 estructuras vasculares en el flujo sanguíneo renal 246
 resistencia y presión en la vasculatura que afecta al flujo sanguíneo renal 247
 retroalimentación tubuloglomerular en flujo sanguíneo renal 260
 valores normales del flujo sanguíneo renal 255
 Fosfato 257
 concentraciones plasmáticas de fosfato 207
 concentraciones plasmáticas de fosfato y secreción de hormona paratiroidea 211
 resorción de fosfato 214
 afección de la resorción de fosfato por la hormona paratiroidea 211
 afección de la resorción de fosfato por la vitamina D 213
 diferencias de resorción de fosfato en los segmentos 209
 resorción de fosfato intestinal 208
 resorción de fosfato túbulo proximal 209

G

Glomérulo 43
 anatomía del glomérulo 44
 filtraciones en el glomérulo 243

funciones del glomérulo 44
glomérulo yuxtamedular 51
Glucosa 94, 231
concentraciones plasmáticas de glucosa 94, 231
excreción de glucosa 231
filtración de glucosa 231
mecanismos de transporte de la glucosa 231
mecanismos de transporte de la glucosa transcelulares 231
proteínas SGLT en los mecanismos de transporte de la glucosa 231
uniportador GLUT en los mecanismos de transporte de la glucosa 231
metabolismo de glucosa 231
resorción de glucosa 231

H

Hemoglobina 279, 284
asa de Henle 48
anatomía del asa de Henle 48
diuréticos que afectan al asa de Henle 365
funciones del asa de Henle 98
funciones del asa de Henle como segmento de dilución 100
mecanismos de transporte en el asa de Henle 128
resorción y secreción en el asa de Henle 128
Hipertensión 158, 159, 297
Hipoaldosteronismo 297, 406
Hipotensión 159, 407
Homeostasis 25
Hormona 26, 52, 95, 126
excreción de hormonas 232
hormona antidiurética 102
hormona paratiroidea 199
hormona y equilibrio del calcio 199
hormona y equilibrio del fósforo 210
Hueso 189, 218
afección del hueso por la hormona paratiroidea 199, 218
calcio en el hueso 218, 222
remodelación del hueso 218

I

Insulina 159, 164, 166
insulina y captación celular de potasio 159, 161
Intersticio 40, 53
concentración de urea en el intersticio 101

gradiente de osmolalidad en el intersticio 98
presión hidrostática en el intersticio 248
transferencia de solutos hacia el intersticio 89

M

Mácula densa 40, 49, 52
concentración de cloruro de sodio en la mácula densa 150
reacción celular a los cambios en la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa 150
regulación tubuloglomerular sobre la concentración de cloruro de sodio en la mácula densa 150
funciones de la mácula densa 49
médula renal 33, 98, 146, 148, 184, 245
Metabolismo 91, 119, 157, 189, 207, 218, 229
excreción de productos de desecho del metabolismo 39, 97, 363
metabolismo de la glutamina 281, 288

N

Natriuresis 134, 143, 147, 148
nefrona 40, 48
categorías de nefrona 48
heterogeneidad de las nefronas 48
nefronas corticales superficiales 48
nefronas medulares 48
número de nefronas 48

O

Orina 55, 97, 385
concentración de orina 97
flujo de orina 107
formación de orina 98, 102
osmolalidad de orina 182, 364
pH de orina 387
volumen y composición de orina 385
osmolalidad coloides 69
osmolalidad y control de la secreción de ADH por los osmorreceptores 103
osmolaridad 71, 79, 81, 94, 97
cálculo de osmolaridad 97

P

pH extracelular 273, 276, 280, 284, 317, 321, 323, 324, 326, 327, 330, 331, 333

pH intracelular 139, 179, 210, 298
 regulación del pH 15, 17, 39, 139, 159, 163,
 210, 275, 277, 278, 280, 305, 309, 316,
 323, 326, 329
 Potasio 94, 158, 231
 afección del potasio por la aldosterona 177,
 406
 canales del potasio 171, 172
 concentraciones plasmáticas de potasio 158,
 231, 404
 equilibrio del potasio 157
 excreción de potasio 180
 ingestión de potasio 167
 mecanismos de transporte del potasio 168
 pérdida de potasio en la alcalosis 163
 potasio corporal total 158
 resorción de potasio 168
 secreción de potasio 175
 proteínas 232, 233
 captación de proteínas 233
 filtrado glomerular de proteínas 247
 orina proteínas 388
 resorción de proteínas 233

S

Secreción tubular 234, 239
 SGLT 231
 proteínas SGLT en el transporte de sodio y
 glucosa 231
 Sodio 119
 canal de sodio 130
 concentración de cloruro de sodio en la
 mácula densa que afecta la secreción
 de renina 151
 equilibrio del sodio 119
 péptidos natriuréticos que afectan al
 equilibrio del sodio 143
 excreción de sodio 119
 excreción de sodio y excreción de agua
 120

péptidos natruréticos que afectan a la
 excreción de sodio 143
 tasa de filtración glomerular que afectan a
 la excreción de sodio 151
 filtración de sodio 249
 carga filtrada en la filtración de sodio 249
 equilibrio glomerulotubular en la
 filtración de sodio 151
 filtración de sodio y resorción 131
 ingestión de sodio 120
 ingestión de sodio y concentraciones de
 aldosterona 137
 mecanismos de transporte del sodio 121,
 122, 124, 125, 128

T

Túbulo distal 40, 49
 mecanismos de transporte en el túbulo
 distal 129, 172, 197, 209, 224
 Túbulo colector
 mecanismos de transporte en el túbulo
 colector 107, 112
 Túbulo proximal 40
 anatomía del túbulo proximal 46
 mecanismos de transporte en el túbulo
 proximal 120, 168, 195, 209, 224
 resorción y secreción en el túbulo proximal
 120, 168, 195, 209, 224

U

Urea 55, 94
 concentraciones plasmáticas de urea 94, 98,
 231
 excreción de urea 94, 98, 231
 mecanismos de transporte de urea 101
 permeabilidad a la afección de la urea por la
 hormona antidiurética 101
 recirculación medular de urea 101

