



Incluye
**VERSIÓN
DIGITAL**
en inglés

EL sistema renal

Vincent Lee
Amanda Mather

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta



TERCERA EDICIÓN

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta

EI sistema renal

3.^a EDICIÓN

Amanda Mather

MBBS, PhD, FRACP
Clinical Nephrologist
Royal North Shore Hospital
St Leonards, NSW, Australia

Vincent W. Lee

MBBS, PhD, FRACP
Clinical Associate Professor of Medicine
Westmead Hospital
Westmead, NSW, Australia

Ambos de Discipline of Medicine, University of Sydney, Australia

Editor de la Serie *Systems of the Body* Stephen Hughes

BSc, MSc, MBBS, FRCSEd, FRCEM, FHEA
Consultant in Emergency Medicine, Broomfield Hospital
Senior Lecturer in Medicine, School of Medicine, Anglia
Ruskin University
Chelmsford, UK



ELSEVIER



ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

The Renal System: Basic Science and Clinical Conditions, 3rd edition
Copyright © 2023 by Elsevier Limited. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.
Previous editions copyrighted 2010, 2003 by Elsevier, Inc.
ISBN: 978-0-7020-8292-4

This translation of *The Renal System: Basic Science and Clinical Conditions*, 3rd ed., by Amanda Mather and Vincent W. Lee was undertaken by Elsevier España, S.L.U., and is published by arrangement with Elsevier, Ltd.

Esta traducción de *The Renal System: Basic Science and Clinical Conditions*, 3rd ed., de Amanda Mather y Vincent W. Lee, ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U., y se publica con el permiso de Elsevier, Ltd.

El sistema renal, 3.ª ed., de Amanda Mather y Vincent W. Lee

© 2024 Elsevier España, S.L.U., 2003, 2010
ISBN: 978-84-1382-526-7
eISBN: 978-84-1382-703-2

Este libro pertenece a la colección *Systems of the Body*. © 2023, Elsevier Limited. All rights reserved.
Editor de la colección *Systems of the Body*: Stephen Hughes

Todos los derechos reservados, incluidos los de extracción de textos y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

Esta traducción ha sido llevada a cabo por Elsevier España, S.L.U. bajo su única responsabilidad. Facultativos e investigadores deben siempre contrastar con su propia experiencia y conocimientos el uso de cualquier información, método, compuesto o experimento descritos aquí. Los rápidos avances en medicina requieren que los diagnósticos y las dosis de fármacos recomendadas sean siempre verificados personalmente por el facultativo. Con todo el alcance de la ley, ni Elsevier, ni los autores, los editores o los colaboradores asumen responsabilidad alguna por la traducción ni por los daños que pudieran ocasionarse a personas o propiedades por el uso de productos defectuosos o negligencia, o como consecuencia de la aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en esta obra. Con el único fin de hacer la lectura más ágil y en ningún caso con una intención discriminatoria, en esta obra se ha podido utilizar el género gramatical masculino como genérico, remitiéndose con él a cualquier género y no solo al masculino.

Revisión científica:

Esteban Poch

Jefe del Servicio de Nefrología
Hospital Clínic de Barcelona

Servicios editoriales: GEA CONSULTORÍA EDITORIAL S.L.
Depósito legal: B 20950-2023
Impreso en Italia

PREFACIO

Los estudiantes de Medicina y, de hecho, muchos médicos en ejercicio han considerado en términos generales que el aprendizaje sobre el riñón normal y sus enfermedades es una de las áreas más difíciles de la medicina. Muchos de los conceptos subyacentes de estructura y función normales pueden parecer bastante abstractos, y la clasificación y las manifestaciones de las patologías pueden resultar confusas.

Una de las razones de esta dificultad percibida en el estudio del riñón puede ser que las disciplinas que lo componen se han presentado tradicionalmente en gran medida aisladas unas de otras, de modo que no han quedado claras las relaciones entre estructura y función normales y anómalas, ni la relevancia de las descripciones científicas básicas para los problemas clínicos.

Este libro pretende guiar a los estudiantes de Medicina principiantes en el aprendizaje del riñón adoptando un enfoque estrechamente integrado. Cada capítulo se basa en un caso clínico, y el proceso de resolución de los problemas del paciente conduce a la exploración de una variedad de material relevante extraído de las ciencias básicas y clínicas, según sea necesario. Por ejemplo, en el primer capítulo, el cuadro clínico inicial de un niño con una probable infección de orina lleva a considerar la anatomía normal de las vías urinarias y las anomalías del desarrollo que pueden predisponer a la infección de orina. Al mismo tiempo, se tratan en contexto aspectos de microbiología, farmacología antibiótica y modalidades de obtención de imágenes de las vías urinarias.

De este modo, la mayoría de las ciencias básicas importantes para comprender la estructura, la función y las enfermedades del sistema renal se abarcan a un nivel apropiado para los estudiantes de Medicina en la primera parte de su carrera. El enfoque adoptado complementa la filosofía del aprendizaje basado en problemas (ABP), que está siendo incorporada por un número cada vez mayor de facultades de Medicina de todo el mundo, aunque debería ser igualmente útil para los estudiantes matriculados en programas más convencionales. De hecho, el libro no debe considerarse en modo alguno como un cortocircuito en el proceso de autoaprendizaje, que está en el corazón de los cursos basados en el ABP, y se espera que los estudiantes también consulten los libros de texto

convencionales basados en la disciplina y la literatura médica para ampliar los horizontes de su comprensión del tema del libro.

Con el fin de reconocer que muchos de los estudiantes que utilicen este texto habrán tenido poca experiencia clínica en esta primera etapa de su carrera, hemos incluido un glosario para definir los términos clínicos poco familiares utilizados en el libro (aparte de las palabras que se explican en el contexto del capítulo correspondiente). Estos términos aparecen en negrita la primera vez que figuran en el texto.

Aunque hay muchos avances en la ciencia básica del riñón y muchas afecciones clínicas relacionadas con este órgano y que no se tratan en este libro introductorio, confiamos en que los estudiantes que dominen el material que hemos incluido aquí estarán en una buena posición para profundizar en el estudio del riñón en su formación posterior de grado y posgrado.

Desde la primera aparición de este texto, se han producido muchos avances en la ciencia básica relacionada con la función renal y algunos avances importantes en la terapéutica y la atención clínica. Sin embargo, las estructuras de conocimiento básicas que sustentan el estudio de este sistema por los estudiantes de Medicina no han cambiado en lo fundamental, de ahí que el diseño y el contenido esencial del libro no se hayan alterado significativamente para esta tercera edición.

Los autores se han preocupado de actualizar la información en algunas áreas y de añadir algunas ilustraciones nuevas. Se han incorporado resúmenes para cada capítulo, junto con “cuadros de habilidades clínicas” para mejorar el aprendizaje sobre procedimientos de uso común, como el análisis de orina. Se han reintroducido preguntas relevantes para cada capítulo, generalmente adaptadas de las utilizadas en la primera edición. Se han añadido algunos “datos de interés” relacionados con el material del texto principal en varios lugares. Por último, se esbozan apartados sobre el enfoque de la anamnesis y la exploración de un paciente con sospecha de nefropatía. En el contenido electrónico en inglés se incluye un vídeo sobre cómo hacer una exploración renal.

Esperamos que esta nueva edición siga siendo de utilidad para los estudiantes de Medicina de todo el mundo.

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta

AGRADECIMIENTOS

Es un placer agradecer el entusiasmo y la ayuda de los editores en la producción de este volumen.

Queremos agradecer especialmente la inspiración y la redacción de nuestros colegas Michael Field, Carol Pollock y David Harris, autores de las dos primeras ediciones de este libro, y su confianza en nosotros para actualizar esta tercera edición. Han sido nuestros mentores a lo largo de nuestras carreras y tenemos con ellos una enorme deuda de gratitud.

En particular, queremos reconocer el liderazgo de Jeremy Bowes, Commissioning Editor, y Stephen Hughes, editor de la colección *Systems of the Body*, y la ayuda y atención al detalle de Fariha Nadeem y Kim Benson, Project Development Managers.

Varios de nuestros colegas nos ayudaron con sugerencias para mejorar el texto o aportando material para las ilustraciones. Agradecemos a los colaboradores de las ediciones anteriores cuyas contribuciones siguen formando parte de esta edición: el Dr. George Kotsiou, del Royal North Shore Hospital de Sídney, contribuyó a las

secciones de microbiología del capítulo 1, mientras que varias imágenes fotográficas fueron proporcionadas por colegas del Concord Hospital, el Westmead Hospital, el Royal North Shore Hospital y el Department of Pathology de la University of Sydney. Para la tercera edición, hay que dar las gracias específicamente a la Dra. Danielle Delaney (Department of Urology, Sydney Children's Hospital), por su ayuda con el capítulo 12, y al Dr. Chow Heok P'ng (Department of Anatomical Pathology, Westmead Hospital), al profesor asociado Ming Wei Lin y al Dr. Logan Gardner, que proporcionaron una valiosa ayuda con el material de biopsia renal. También nos gustaría extender nuestra gratitud a Jennifer Li, Scot, Kathy Kable y Sasha Cohen por el vídeo de la exploración renal, y al departamento de radiología del Royal North Shore Hospital por las imágenes radiológicas del capítulo 8.

Por último, queremos dar las gracias a nuestras familias y colegas por su apoyo, siempre y en particular durante el período de redacción de este libro.

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta

1

INTRODUCCIÓN AL SISTEMA RENAL 1

- Introducción 2
- Anatomía normal de las vías urinarias 2
- Estructura del riñón 2
- Inervación de las vías urinarias 3
- Embriología del riñón y de las vías urinarias 5
- Infecciones de las vías urinarias 6
- Etiopatogenia de la infección de las vías urinarias 7
- Investigación de la infección de las vías urinarias 8
- Estudios de imagen de las vías urinarias 9
- Reflujo vesicoureteral 11
- Generalidades: tratamiento de las infecciones de las vías urinarias 12
- Anamnesis y exploración del sistema renal 13
- Resumen 14

2

LÍQUIDOS CORPORALES, FUNCIÓN DE LAS NEFRONAS Y DIURÉTICOS 17

- Introducción 18
- Distribución de líquidos corporales y electrolitos 18
- Anatomía funcional de la nefrona 21
- Segmentos de nefronas 22
- Transporte de sodio 23
- Regulación del transporte de sodio 28
- Transporte de potasio 31
- Farmacología de los diuréticos 32
- Principios de la terapia de reposición de líquidos y electrolitos 34
- Resumen 34

3

BALANCE HÍDRICO Y REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD 37

- Introducción 38
- Causas y evaluación de la poliuria 38
- Mecanismos renales de concentración de la orina 39
- Control por retroalimentación de la osmolalidad plasmática 43
- Fallo al concentrar la orina 44
- Fallo al diluir la orina 46
- Resumen 48

4

EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE Y REGULACIÓN DEL pH 49

- Introducción 50
- Función del riñón en el equilibrio de H⁺ 51
- Alteración del equilibrio ácido-base 53
- Alteraciones del equilibrio ácido-base: alcalosis 59
- Resumen de los hallazgos en las principales alteraciones ácido-base 60
- Resumen 61

5

FILTRACIÓN GLOMERULAR Y LESIÓN RENAL AGUDA 63

- Introducción 64
- Flujo sanguíneo renal 64
- Filtración glomerular 64
- Autoregulación del flujo sanguíneo renal y de la TFG 65
- Eliminación renal y fórmula del aclaramiento 67
- Medición de la TFG 67
- Fisiopatología de la oliguria 69
- Causas de la lesión renal aguda 69
- Necrosis tubular aguda 70
- Generalidades: evaluación y tratamiento de un paciente con LRA 71
- Cambios bioquímicos en la LRA 71
- Complicaciones de la LRA 73
- Tratamiento de la LRA 73
- Resumen 73

6

PROTEINURIA Y SÍNDROME NEFRÓTICO 75

- Introducción 76
- Fisiopatología de la formación de edemas 76
- Anatomía glomerular y barrera de filtración 77
- Proteinuria normal y anómala 78
- Síndrome nefrótico 80
- Resumen 84

7

GLOMERULONEFRITIS Y SÍNDROME NEFRÍTICO AGUDO 87

- Introducción 88
- Análisis del sedimento de orina 88
- Cuadro clínico inicial y consecuencias de la glomerulopatía 89
- Pruebas para el diagnóstico de la glomerulonefritis 90

Diagnóstico diferencial de la glomerulonefritis aguda 90
Patogenia de la glomerulonefritis aguda 91
Pronóstico de la glomerulonefritis 94
Correlaciones clínico-patológicas en la glomerulonefritis 94
Resumen 97

8

NEFROPATÍA DIABÉTICA Y NEFROPATÍA CRÓNICA 99

Introducción 100
Cuadro clínico inicial de la NC 100
Etapas de la NC 101
Causas de la NC 101
Condiciones patológicas de la nefropatía diabética y la NC 102
Principios de tratamiento 107
Gestión de las consecuencias de la NC 108
Resumen 109

9

INSUFICIENCIA RENAL Y SUSTITUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL 111

Introducción 112
Sustitución de la función renal 112
Principios y modos de diálisis 113
Principios y modos de trasplante 117
Tratamiento sintomático para la NC avanzada 119
Resumen 120

10

HIPERTENSIÓN Y RIÑÓN 123

Introducción 124
Determinantes de la presión arterial normal y función renal 124
Patogenia de la hipertensión arterial idiopática 125
Condiciones patológicas de la hipertensión 126
Principios en el tratamiento de la hipertensión 128
Hipertensión secundaria 129
Resumen 133

11

EMBARAZO Y RIÑÓN 135

Introducción 136
Cambios estructurales en las vías urinarias durante el embarazo 136
Infecciones de las vías urinarias en el embarazo 137
Cambios en la fisiología renal durante el embarazo 138

Presión arterial y embarazo 139
Hipertensión en el embarazo 140
Tratamiento de la hipertensión en el embarazo 142
Seguimiento de pacientes con hipertensión durante el embarazo 143
Embarazo en pacientes con nefropatía preexistente 144
Resumen 144

12

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS URINARIAS Y CÁLCULOS 147

Introducción 148
Diagnóstico diferencial del dolor en la fosa renal y la hematuria 148
Estudios de imagen de las vías urinarias 149
Fisiopatología de la obstrucción de las vías urinarias 149
Cálculos renales 152
Principios de tratamiento 155
Resumen 155

13

MASAS RENALES, QUISTES Y TUMORES DE LAS VÍAS URINARIAS 157

Introducción 158
Diagnóstico diferencial de una masa renal 158
Quistes simples 159
Carcinoma de células renales 160
Poliquistosis renal 161
Diagnóstico diferencial de la hematuria microscópica 161
Carcinoma de células uroteliales de vejiga 162
Otros tumores de las vías urinarias 164
Resumen 164

14

FÁRMACOS Y RIÑÓN 167

Introducción 168
Efecto de la insuficiencia renal en la eliminación de fármacos 168
Farmacocinética alterada en la nefropatía 169
Dosificación de fármacos en caso de insuficiencia renal 172
Alteración renal provocada por fármacos 173
Mecanismos de nefrotoxicidad 173
Causas importantes de nefrotoxicidad 175
Resumen 176

Apéndice: intervalos normales 179
Glosario 181
Índice alfabético 183

LÍQUIDOS CORPORALES, FUNCIÓN DE LAS NEFRONAS Y DIURÉTICOS

2

Objetivos del capítulo

Después de estudiar este capítulo, debería ser capaz de:

- Describir la distribución y composición normal de los líquidos corporales.
- Comprender cómo se producen los síndromes clínicos de hipovolemia e hipervolemia y considerar las causas y las manifestaciones clínicas.
- Describir algunas alteraciones frecuentes del equilibrio de sodio y potasio.

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta

Introducción

La función principal del riñón no es “producir orina” (se trata de un subproducto molesto más que de una necesidad biológica), sino regular el volumen y la composición de los líquidos corporales dentro de unos límites estrechos. Aunque la tarea más conocida que realiza el riñón es la filtración de la sangre por el glomérulo, esta es solo el primer paso de una secuencia de acciones por las que la unidad funcional del riñón, la nefrona, responde a las alteraciones en el volumen y la composición de los líquidos en circulación modificando el volumen y la composición del filtrado tubular. El resultado es la excreción de orina. En este capítulo exploraremos los mecanismos por los que la nefrona es capaz de alterar la composición y el volumen de la orina para mantener la homeostasis de la sangre.

Mientras que muchos tipos de nefropatía pueden interferir con estos procesos de la nefrona, pueden producirse alteraciones significativas incluso en una persona con riñones normales mediante agentes farmacológicos, que interfieren con los mecanismos fisiológicos normales que operan en la nefrona. Como ilustra el caso tratado en este capítulo, esto puede tener graves consecuencias para el volumen y la composición electrolítica del plasma (v. caso 2.1: 1.)

Distribución de líquidos corporales y electrólitos

Varias características de los antecedentes clínicos y la exploración física de Joanne sugieren que su volumen total de líquido corporal está reducido. En primer lugar, sus síntomas de aturdimiento y crisis cercanas al desmayo sugieren que su sistema cardiovascular es incapaz de mantener la perfusión de su cerebro, especialmente cuando está de pie. Esta deducción se confirma en la exploración física, en la que se comprueba que tiene una presión arterial más bien baja al estar tumbada, que desciende aún más al ponerse de pie, acompañada de un marcado aumento de la frecuencia del pulso. Estas manifestaciones indican la activación de las respuestas del sistema nervioso simpático para mantener su gasto cardíaco ante un bajo volumen de líquido en circulación. Su xerostomía y piel flácida sugieren una disminución de agua en mucosas y tejidos, consistente con deshidratación.

En la [tabla 2.1](#) se ofrece un resumen de las manifestaciones clínicas de la hipovolemia (a veces denominada de forma imprecisa deshidratación, que en sentido estricto se refiere a un déficit de agua pura) en contraste con las características típicas de la hipervolemia (también denominada sobrecarga de líquidos). Como se explicará más

Caso 2.1

Líquidos corporales y función de las nefronas: 1

Disminución de líquidos y electrólitos

Joanne Smithfield es una joven de 19 años que acude a su médico de familia quejándose de debilidad y aturdimientos. Estos síntomas le vienen preocupando desde hace unos 6 meses, pero en la última semana está más inquieta porque ha tenido varios episodios en los que estuvo al borde del desmayo en el trabajo. Estas crisis suelen iniciarse al levantarse rápidamente de su escritorio, lo que hace que se sienta mareada hasta que vuelve a sentarse o tumbarse. También ha notado cada vez más dificultad para subir las escaleras de su bloque de pisos, donde vive con una amiga en el segundo piso. Lo atribuye a la debilidad de sus piernas, aunque había sido una gran atleta en el colegio.

Los antecedentes médicos de Joanne no presentan complicaciones. Su menarquia (inicio de la menstruación) fue a los 11 años, y sus períodos menstruales han sido regulares en el tiempo y moderados en volumen. Mencionó que había engordado demasiado en la adolescencia, pero consideraba que ahora estaba “bajo control”.

Sus antecedentes familiares incluyen hipertensión e insuficiencia cardíaca, diagnosticadas recientemente en su padre, pero su madre se encuentra bien a sus 48 años y es monitora de *fitness*. Tiene una hermana menor que es una gran atleta. Joanne fuma 10 cigarrillos al día y bebe un poco de alcohol después del trabajo algunos días y los fines de semana. Los únicos medicamentos que toma son laxantes ocasionales cuando está estreñida y “pastillas para la retención de líquidos” para

eliminar la hinchazón alrededor de los tobillos que, en su opinión, le resta atractivo.

En la exploración física, Joanne tiene buen aspecto, aunque está un poco cansada. Tarda unos instantes en levantarse de la silla y se apoya en la pared. Tiene la lengua y la boca bastante secas y la piel pálida. Su presión arterial es de 105/70 mmHg tumbada, 95/70 mmHg sentada y 85/65 mmHg de pie. La frecuencia del pulso aumenta de 85 latidos/min tumbado a 105 latidos/min de pie. Los tonos cardíacos son normales y los campos pulmonares están limpios. La exploración abdominal es normal, aunque se observan algunas estrias. La exploración neurológica revela nervios craneales normales, pero debilidad moderada proximal en los miembros superiores e inferiores. Los reflejos y las pruebas sensoriales son normales.

Al final de la exploración, a Joanne se le vuelve a preguntar sobre su consumo de comprimidos diuréticos. Confiesa que últimamente ha estado tomando uno o dos comprimidos diarios de furosemida, ya que considera que esto le ayuda a mantener su peso bajo y a evitar la hinchazón alrededor de tobillos y caderas. Al principio se los dio su padre, pero después se los dio una amiga a la que su médico de cabecera se los recetó para la hinchazón premenstrual.

Como respuesta a este cuadro clínico inicial, podemos plantear las siguientes preguntas:

1. ¿Qué alteraciones fisiológicas están causando los síntomas de Joanne?
2. ¿Cómo han podido producirse estas alteraciones?

Tabla 2.1 Manifestaciones clínicas de la hipo- y la hipervolemia

	Hipovolemia	Hipervolemia
Síntomas	Sed Mareos al ponerse de pie Debilidad	Hinchazón del tobillo Disnea Distensión abdominal
Signos	Baja PVY Hipotensión postural Taquicardia Xerostomía Reducción de la turgencia cutánea Disminución de la diuresis Pérdida de peso Confusión, estupor	Edema Elevada PVY Crepitantes pulmonares Derrame pleural Ascitis Hipertensión (a veces) Aumento de peso

PVY, presión venosa yugular.

adelante, estas alteraciones se producen más por alteraciones subyacentes del contenido corporal de sodio que por cambios primarios del agua corporal.

Dado que sospechamos que algo ha mermado el líquido corporal de Joanne, debemos hacernos la siguiente pregunta: ¿cómo se distribuye normalmente el agua en el organismo y cuál es la composición del líquido en los distintos compartimentos corporales?

Compartimentos de líquidos corporales

El contenido total de agua corporal de un adulto típico es de aproximadamente el 60% de la masa corporal magra, es decir, unos 40 l en un hombre promedio de 70 kg. Esto puede determinarse estudiando la dilución de sustancias marcadoras que se sabe que se distribuyen en todos los compartimentos del agua corporal.

La fracción más conocida del líquido corporal, la sangre, representa un compartimento relativamente pequeño del agua corporal total. De hecho, la [figura 2.1](#) muestra que alrededor del 62,5% del agua corporal total se encuentra en el interior de las células (el líquido intracelular [LIC]), mientras que el 37,5% se encuentra en el compartimento del líquido extracelular (LEC). Además, el componente plasmático de la sangre representa una parte relativamente pequeña (en torno al 20%) del LEC, mientras que el resto se distribuye en forma de líquido intersticial (LIS) dentro de los distintos órganos y tejidos del cuerpo, pero fuera de las células. En la [figura 2.1](#) también se puede observar que la sangre está compuesta en parte por LEC (el componente plasmático) y en parte por LIC (los eritrocitos).

En una persona normal, los volúmenes de los distintos compartimentos de líquidos corporales son notablemente constantes frente a una ingesta de agua algo variable de un día para otro. Esta constancia, ejemplo de la homeostasis del medio interno del organismo, depende de varios mecanismos reguladores finamente sintonizados que se expondrán en este capítulo y en el siguiente, así como en otros libros de esta serie. En resumen, se alcanza un estado de equilibrio (o balance) tal que la ingesta neta de agua, en

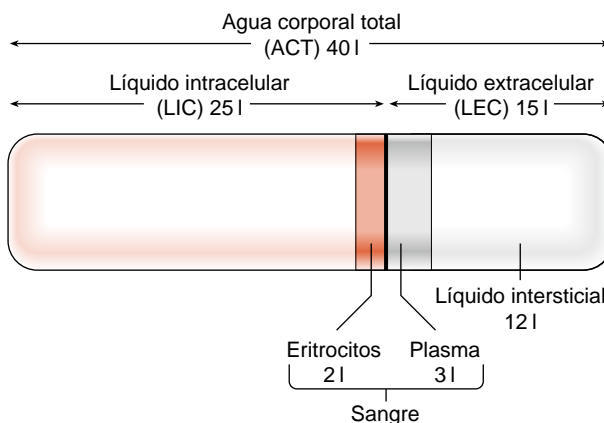


Figura 2.1 Compartimentos de distribución del agua corporal total. Se indican los volúmenes aproximados (en litros) para un adulto medio.

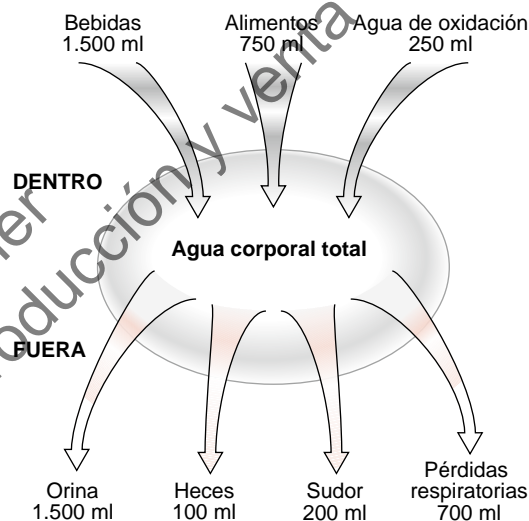


Figura 2.2 Flujos típicos que intervienen en el balance hídrico diario.

gran parte por la boca en circunstancias normales, es igualada por las pérdidas totales a través de la piel, los pulmones, el intestino y los riñones. En la [figura 2.2](#) se muestran los volúmenes diarios típicos implicados en estos flujos. Es importante comprender que el principal mecanismo de control para ajustar la pérdida de agua del organismo a la ingesta diaria de agua reside en el riñón. El riñón tiene una capacidad muy regulada para variar la producción diaria de orina, mientras que las pérdidas de los demás sitios son en gran medida fijas.

Composición de los líquidos corporales

Existen diferencias importantes en la composición de solutos de los distintos compartimentos del líquido corporal, y estas tienen implicaciones importantes para el metabolismo celular normal y para el funcionamiento normal de los sistemas circulatorio y neuromuscular.

Las principales características de la composición química del LIC y el LEC (este último tiene dos subdivisiones principales, el plasma y el LIS) se muestran en la [figura 2.3](#).

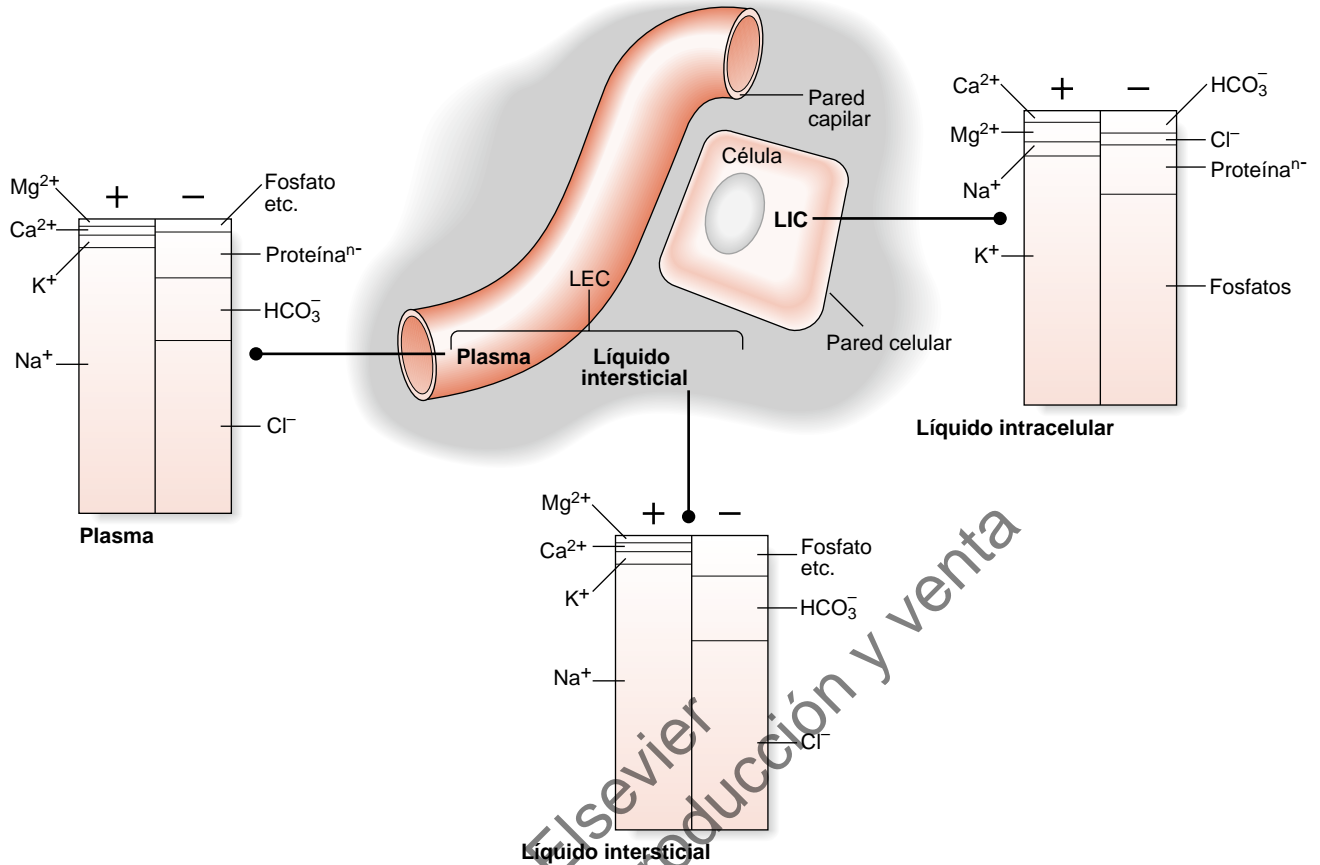


Figura 2.3 Composición química de los diferentes compartimentos del agua corporal. LEC, líquido extracelular; LIC, líquido intracelular.

En resumen, la principal diferencia entre el LIC y el LEC es que el catión dominante en el LEC es el sodio (Na^+), mientras que en el LIC es el potasio (K^+). El cloruro y el bicarbonato constituyen la mayor parte de los aniones equilibradores en el LEC, mientras que, en el LIC, las principales cargas negativas las transportan el fosfato y otros aniones orgánicos. Además, existe una importante contribución a la reserva intracelular de aniones procedente de las cargas negativas de las numerosas proteínas celulares contenidas en ese compartimento. Normalmente, el flujo neto de agua a través de la membrana celular es nulo, es decir, el LEC y el LIC se encuentran en "equilibrio osmótico".

El mecanismo para establecer y mantener este importante gradiente de cationes entre el interior y el exterior de las células es la "bomba" de sodio-potasio unida a la membrana (ATPasa activada por Na, K). Este transportador activo ubicuo utiliza la energía que proviene directamente de la hidrólisis de ATP para extraer tres iones de sodio de la célula por cada dos iones de potasio que toma del LEC. Así pues, la propia bomba es "electrogénica" y contribuye a generar el potencial de membrana negativo interno de la célula. Sin embargo, una contribución más significativa procede de la retrodifusión de iones de potasio intracelulares al exterior de la célula a través de canales de potasio presentes en la membrana celular.

La importancia del gradiente de Na y K que se mantiene a través de las membranas celulares en todos los

tejidos corporales es profunda. En primer lugar, las altas concentraciones intracelulares de K son esenciales para el funcionamiento normal de muchos sistemas enzimáticos que dirigen el metabolismo celular. En segundo lugar, la base de la excitabilidad eléctrica de las membranas neuromusculares y cardíacas es la presencia de fuertes gradientes de concentración para Na^+ y K^+ a través de estas membranas. En tercer lugar, la capacidad de los epitelios que recubren las superficies de contacto entre el cuerpo y el exterior, para llevar a cabo el transporte neto transepitelial de solutos depende del mantenimiento de los gradientes de Na^+ y K^+ en las células de estos tejidos. En el último caso, sin embargo, las unidades de bombeo se distribuyen de manera asimétrica en superficies opuestas de la membrana celular (se explica para el riñón más adelante en este capítulo).

Otra distinción importante es la que existe entre la composición del plasma y los componentes del LIS del LEC. Como se muestra en la [figura 2.3](#), la principal diferencia aquí es que el plasma, pero no el LIS, contiene una concentración sustancial de proteínas que comprenden tanto albúmina sérica como un espectro de globulinas.

El mecanismo para mantener este diferencial de proteínas dentro de las subsecciones del LEC es la presencia de una barrera de permeabilidad en la pared capilar, que impide en gran medida el movimiento de las proteínas fuera de los capilares en circunstancias normales.

Cuadro 2.1 Causas de hipo- e hipervolemia**Hipovolemia**

- **Pérdida digestiva de sodio**
Por ejemplo, vómitos, diarrea, aspiración nasogástrica
- **Pérdida cutánea de sodio**
Por ejemplo, sudoración excesiva, quemaduras
- **Pérdida renal de sodio**
Por ejemplo, diuréticos, deficiencia de mineralocorticoides, enfermedad tubulointersticial
- **Secuestro interno**
Por ejemplo, obstrucción intestinal, peritonitis, pancreatitis, lesión por aplastamiento
- **Hemorragia**

Hipervolemia

- **Yatrógena**
Por ejemplo, carga de sal (oral o intravenosa)
- **Retención renal de sodio en estados de edema generalizado**
Por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico
- **Retención renal de sodio en la insuficiencia renal**
Por ejemplo, nefropatía aguda y crónica (caso habitual)
- **Retención renal de sodio en el exceso primario de mineralocorticoides**
Por ejemplo, síndrome de Conn (no hay edema)

La importancia de este gradiente de concentración de proteínas radica en que contribuye de forma importante al equilibrio de fuerzas a través de la pared capilar (concretamente a la presión oncótica del plasma), favoreciendo la retención de líquidos dentro de los capilares y manteniendo así un volumen plasmático en circulación adecuado. El efecto de la alteración de este gradiente se ilustrará en la explicación de los estados de edema en el [capítulo 6](#) de este volumen.

Importancia central del sodio para la estabilidad de la circulación

De lo anterior se desprende claramente que el sodio es la especie iónica dominante en el LEC, ya que, junto con los aniones que lo acompañan, representa más del 95% de los solutos presentes en este compartimento de líquido. Esto equivale a decir que el sodio es responsable de casi toda la actividad osmótica en el LEC (la presión "oncótica" atribuible a las proteínas plasmáticas, mencionada anteriormente, es mucho menor, aunque es importante como fuerza osmótica diferencial a través de las membranas capilares). Así, cuando se añade agua al organismo, la cantidad retenida en el LEC viene determinada en gran medida por el contenido de sodio del cuerpo, ya que la gran mayoría de los iones de sodio están confinados en el compartimento del LEC.

Por lo tanto, es evidente que los factores que agotan el sodio del organismo se asociarán con un volumen bajo del LEC (y, por lo tanto, del plasma en circulación), mientras que la retención de sodio se asocia con un volumen

Caso 2.1**Líquidos corporales y función de las nefronas: 2****Un posible responsable**

Hasta ahora, podemos deducir de los indicios cardiovasculares de la anamnesis y la exploración física que Joanne probablemente ha experimentado una reducción del componente en circulación del LEC, a saber, el plasma. La xerostomía y la laxitud de su piel sugieren que otros compartimentos de líquidos tisulares también están desprovistos de agua.

Aunque se pueden considerar varias causas para esta situación, en este caso, tenemos la información de que ha estado tomando un fármaco destinado a hacer que los riñones excreten volúmenes de orina superiores a los normales, provocando una reducción de su contenido total de agua corporal.

Ahora surgen varias preguntas nuevas relacionadas con el papel del riñón en el origen del problema de Joanne:

- ¿Cuál es mecanismo normal de producción de orina por el riñón?
- ¿Cómo ha interferido el fármaco diurético en estos procesos para provocar la disminución de líquido corporal?

ampliado del LEC. En el [cuadro 2.1](#) se ofrece un resumen de las causas de hipovolemia e hipervolemia basadas en alteraciones del sodio. Obsérvese que las alteraciones puras de los mecanismos corporales de regulación del agua en sí son causas relativamente infrecuentes de estas afecciones, pero es más probable que produzcan cambios en la concentración plasmática de sodio y en la osmolalidad (v. [capítulo 3](#)).

Anatomía funcional de la nefrona

En términos fundamentales, el riñón constituye una superficie de contacto entre la sangre en circulación y el mundo exterior. En esta superficie de contacto se producen varios procesos reguladores que permiten una respuesta finamente ajustada del riñón a las señales relativas al volumen y la composición del plasma en circulación. La orina que se elimina del organismo es, por tanto, un subproducto de estos procesos, necesario para mantener la homeostasis del volumen y la composición del plasma.

Como se ha explicado en el [capítulo 1](#), la unidad funcional en la que se llevan a cabo estos intercambios dentro del riñón es la nefrona. Se trata de una estructura microscópica formada por un glomérulo, o "pequeña bola" de capilares que provienen de la irrigación arterial renal, estrechamente asociada a una estructura tubular alargada (el sistema tubular) que está revestida por una única capa de células epiteliales. En resumen, el glomérulo se encarga tanto de filtrar la sangre para formar un ultrafiltrado como de garantizar que diversas proteínas y células queden excluidas del filtrado. El túbulo renal se encarga de modificar el filtrado para garantizar que el producto final de la orina contenga la cantidad correcta de electrolitos y agua para mantener la homeostasis plasmática.

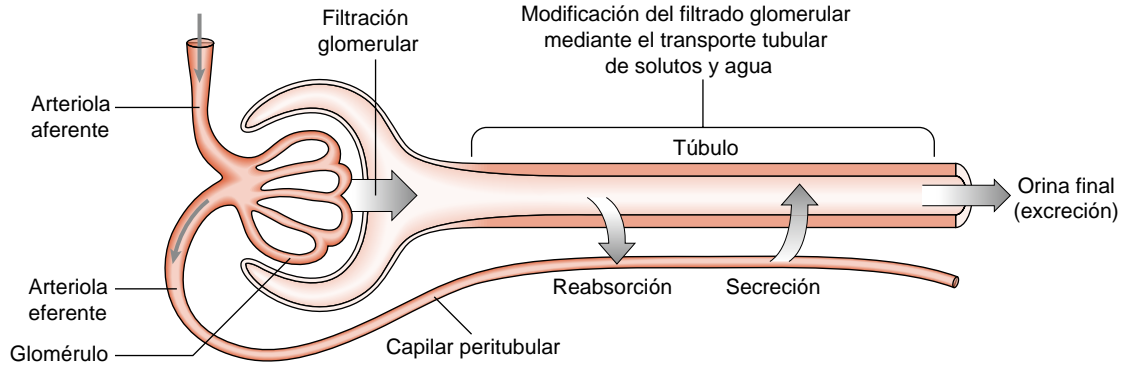


Figura 2.4 Anatomía funcional de la nefrona.

Como se muestra esquemáticamente en la [figura 2.4](#), debemos considerar tres aspectos globales de la función glomerular y tubular para comprender la función del riñón, como se expone a continuación, y así entender cómo diferentes tipos de intervenciones farmacológicas y patologías repercuten en la función del riñón.

Filtración glomerular

La filtración glomerular es el proceso por el que se produce un líquido transparente a partir de la sangre que perfunde el glomérulo al principio de cada nefrona. Este proceso de ultrafiltración se produce en gran medida como resultado de la presión hidrostática en el árbol arterial generada por el corazón y se describe con más detalle en el [capítulo 5](#). El ultrafiltrado así producido contiene electrolitos y pequeños solutos en concentraciones similares a las del plasma y constituye el líquido "primario" del que proviene la orina excretada final.

Barrera de filtración glomerular

La barrera de filtración glomerular es una superficie de contacto de tres capas entre la sangre de los capilares glomerulares y los túbulos. Esta barrera garantiza que las células sanguíneas y las macromoléculas, como las proteínas, queden excluidas del ultrafiltrado y permanezcan en la sangre. Esta barrera y las patologías que pueden interferir con su función, dando lugar a sangre o proteínas en el ultrafiltrado y, en última instancia, en la orina, se analizan con más detalle en el [capítulo 6](#).

Modificación tubular del ultrafiltrado

El túbulo renal altera el volumen y la composición del filtrado glomerular mediante procesos de transporte llevados a cabo a lo largo del sistema tubular. La única capa de células epiteliales que recubre los túbulos renales se encarga de afinar el ultrafiltrado para que los líquidos y electrolitos necesarios se reabsorban en el torrente sanguíneo y los que deben excretarse permanezcan o se secreten en la orina.

El ultrafiltrado que entra en el túbulo renal está prácticamente libre de grandes proteínas y células sanguíneas,

pero tiene una composición electrolítica y una osmolaridad similares a las del plasma. La función del túbulo renal es garantizar que el volumen y la composición de la orina sean los adecuados para mantener la homeostasis del volumen y la composición del plasma. Esto se consigue alterando adecuadamente el ultrafiltrado mediante procesos de transporte llevados a cabo a lo largo del sistema tubular. La modificación dominante en general es la reabsorción de la gran mayoría (más del 99%) del líquido filtrado, junto con la mayor parte de su contenido en solutos (sobre todo sodio). Sin embargo, algunos electrolitos y muchas moléculas orgánicas "extrañas" se transportan *al* líquido tubular, proceso denominado secreción. La orina final excretada por los riñones refleja el efecto neto de todos estos procesos de transporte tubular.

Segmentos de nefronas

En la [figura 2.5](#) se ofrece una vista anatómica más detallada de las estructuras tubulares que componen la nefrona. Cada una del millón de nefronas del riñón tiene su glomérulo situado en la corteza renal (v. [capítulo 1](#)). La sangre llega a través de una serie de ramas de la arteria renal hasta que entra en cada glomérulo a través de una arteriola aferente. Tras dividirse en las asas capilares que constituyen el glomérulo, la sangre emerge a través de una arteriola eferente que a su vez da lugar a la red de capilares peritubulares. Estas acaban uniéndose para sacar la sangre del riñón a través de la vena renal. Las estructuras vasculares se muestran con más detalle en la [figura 1.2](#).

Los segmentos del sistema tubular unidos a cada glomérulo se denominan, por orden, túbulo proximal, asa de Henle, túbulo distal y túbulo colector. Cada segmento está formado por una sola capa de células epiteliales especializadas adaptadas para realizar funciones de transporte particulares. A medida que exploremos estos segmentos, quedará claro cómo la estructura y la disposición de los segmentos, así como sus células epiteliales especializadas, están diseñadas para permitir sus funciones únicas.

El **túbulo proximal** mide entre 2 y 3 mm de longitud. Forma varios giros o circunvoluciones antes de descender en un segmento recto (*pars recta*) hasta la médula externa. Sus células se caracterizan por un borde en cepillo prominente formado por numerosos procesos alargados que surgen de

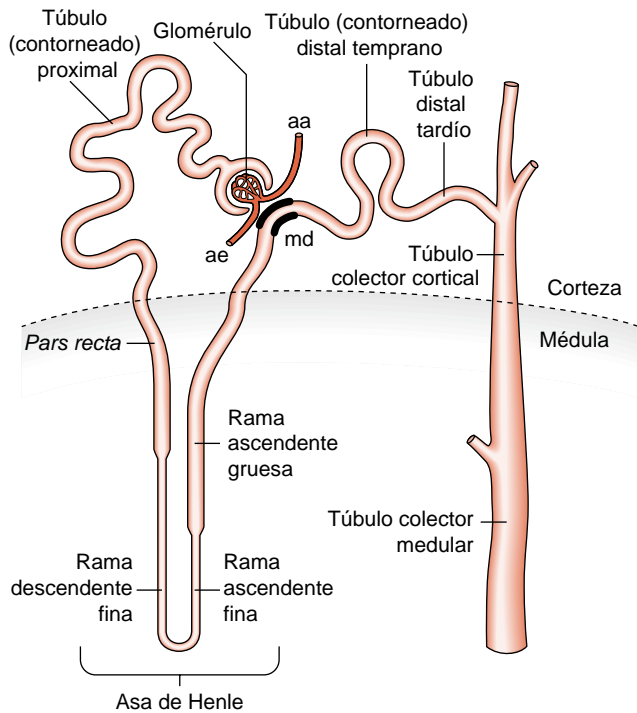


Figura 2.5 Estructura microscópica de la nefrona; se muestran los nombres de los sucesivos segmentos tubulares. Véanse los detalles de los elementos vasculares en la figura 1.2. aa, arteriola aferente; ae, arteriola eferente; md, mácula densa.

la membrana celular apical (orientada hacia la luz). Muchas mitocondrias se encuentran entre las extensas invaginaciones de la membrana basolateral (orientada hacia la sangre).

El **asa de Henle** desciende desde la médula externa a una distancia variable hacia la médula interna, siendo más profundo en el caso de las asas procedentes de nefronas cuyos glomérulos se encuentran en la corteza interna (nefronas yuxtamedulares). Consta de una delgada rama descendente y, tras un giro en horquilla, un delgado segmento ascendente más corto, ambos formados por células planas con pocas mitocondrias y escasa amplificación de la membrana. Las células de la rama ascendente gruesa, por el contrario, son más grandes y contienen abundantes mitocondrias y extensos pliegues basolaterales, lo que sugiere un papel en el transporte activo de iones.

El **túbulo distal** comienza dentro de la corteza en el punto donde la rama ascendente gruesa pasa por el glomérulo de la nefrona afín, donde forma la mácula densa (v. más adelante en este capítulo). La parte inicial del túbulo distal es contorneada, con células metabólicamente activas. Tras un corto segmento de conexión, el túbulo distal tardío es recto y se une a segmentos similares de nefronas adyacentes para formar el **túbulo colector cortical**, con el que tiene similitudes estructurales y funcionales (y, de hecho, un origen embrionario común a partir de la yema ureteral; v. figura 1.3).

El **túbulo colector medular** surge en continuidad con el túbulo colector cortical al atravesar la unión corticomedular. La luz se ensancha progresivamente a medida que avanza hacia la punta de la **papila renal**, donde desemboca en los cálices y la pelvis renal.

Tabla 2.2 Reabsorción de sodio en los segmentos sucesivos de la nefrona

Segmento tubular	Reabsorción de sodio (%)
Túbulo proximal	65
Asa de Henle (rama ascendente gruesa)	25
Túbulo distal	
Temprano (segmento contorneado)	6
Tardío (túbulo colector cortical/inicial)	2-3
Túbulo colector medular	< 1

Las cantidades reabsorbidas en cada sitio se expresan como porcentaje de la carga filtrada de sodio.

Transporte de sodio

La comprensión de los mecanismos implicados en el manejo del sodio en la nefrona es de crucial importancia para entender cómo se ha producido la reducción de líquido corporal de nuestro paciente. Como se ha mencionado anteriormente, más del 99% del líquido filtrado se reabsorbe normalmente a lo largo del sistema tubular de la nefrona, y esto está relacionado en gran medida con la reabsorción de una proporción similar de sodio filtrado. Suponiendo una concentración plasmática de Na^+ de 140 mmol/l y una tasa de filtración glomerular (TFG) de 144 l/día, la cantidad de sodio que pasa al filtrado es de 140×144 , lo que equivale a 20.160 mmol/día. Para una persona que consume unos 100 mmol de sodio al día en la dieta, el equilibrio diario con respecto al sodio requiere la excreción de solo 100 mmol de Na^+ /día en la orina final (sin tener en cuenta las pérdidas muy pequeñas a través del intestino y la piel). Esto representa solo 100/20.160 o el 0,5% del sodio contenido en el filtrado glomerular, por lo que concluimos que el 99,5% de la carga de sodio filtrada debe ser reabsorbida por los túbulos.

Los segmentos en los que se produce esta actividad reabsorptiva se han definido mediante experimentos de micropunción en modelos animales. Se toman muestras microscópicas de líquido en distintos puntos de la nefrona y se compara su composición con la del líquido filtrado. La **tabla 2.2** muestra las contribuciones estimadas por segmentos tubulares sucesivos en condiciones normales, que se han deducido mediante estos experimentos.

En los siguientes apartados se proporciona un esbozo del mecanismo celular de reabsorción de sodio en cada uno de estos segmentos. También se indica cómo la reabsorción de sodio suele estar vinculada a los movimientos de otros electrolitos, a menudo de forma muy específica. Antes de ver cada sección, consulte la **figura 2.6** para obtener una visión general de una célula epitelial tubular y los procesos de transporte generales que pueden ocurrir en diferentes tipos de células.

Túbulo proximal

Gran parte de la masa de tejido cortical del riñón está formada por túbulos proximales, que son las células metabólicamente más activas del riñón. Esta actividad se dirige

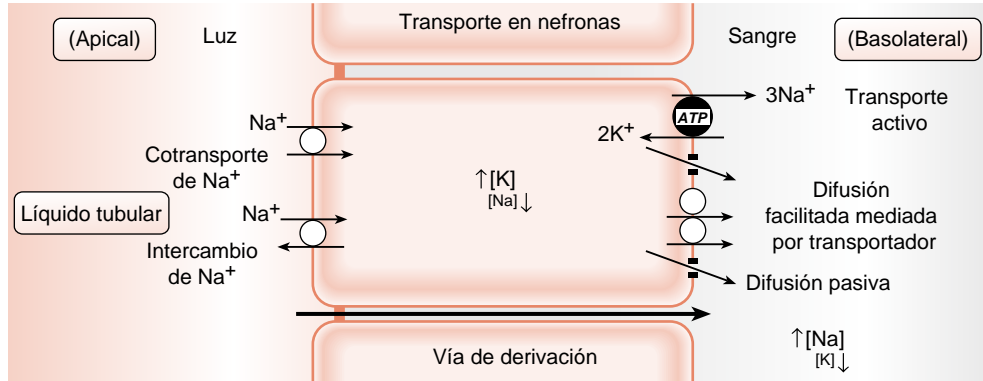


Figura 2.6 Las células epiteliales tubulares recubren los túbulos y pueden considerarse la superficie de contacto entre la luz de los túbulos, por donde fluye el líquido tubular, y el intersticio renal, donde se encuentran los vasos sanguíneos. La cara apical de la célula es la porción interna o luminal del túbulo y es por donde discurre el líquido tubular de segmento a segmento. La cara basolateral de la célula se encuentra en el exterior del túbulo y da al intersticio de los riñones y a los vasos sanguíneos que atraviesan el intersticio. Los procesos de transporte pueden ser activos, en los que se requiere energía para transportar sustancias en contra de su gradiente de concentración, o pasivos, en los que no se gasta energía y las sustancias se transportan a lo largo de un gradiente de concentración. La bomba Na,K-ATPasa es un ejemplo de transporte activo y utiliza energía para establecer un gradiente de concentración tal que la concentración intracelular de Na sea baja en comparación con el líquido tubular, permitiendo así el transporte de Na al interior de la célula. Este movimiento de Na suele estar relacionado con el transporte activo secundario de otras sustancias, ya sea hacia el interior de la célula (cotransportador de Na) o de vuelta al líquido tubular (intercambiador de Na). En el lado sanguíneo de la célula, las sustancias pueden difundirse pasivamente por su gradiente de concentración o se facilita su vuelta al torrente sanguíneo. En algunos segmentos, existe una vía de derivación entre las células que permite el flujo de agua a granel o el flujo de electrolitos. Obsérvese que los símbolos empleados para las células epiteliales tubulares son los siguientes: los círculos huecos representan moléculas transportadoras sin vínculo directo con la hidrólisis de ATP ; los círculos oscuros son transportadores con dicha vinculación; los huecos en las membranas celulares representan canales iónicos y la flecha entre las células indica la vía de derivación paracelular.

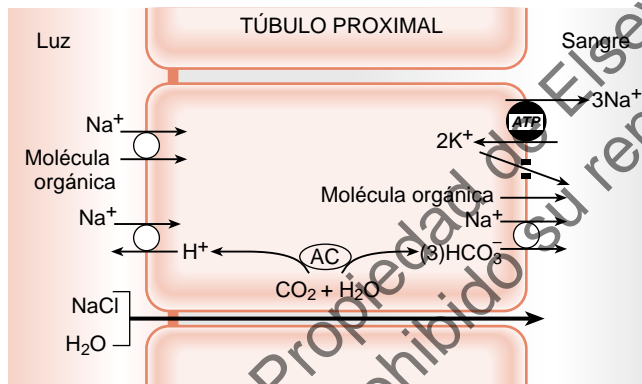


Figura 2.7 Principales propiedades de transporte de una célula del túbulo proximal. Obsérvese que los iones de potasio captados por la bomba basolateral de sodio-potasio "se reciclan" a través de esa membrana mediante un canal de potasio. Véase el texto para una descripción detallada. AC, anhidrasa carbónica.

principalmente a la reabsorción de cerca del 70% del sodio contenido en el líquido tubular, junto con los solutos asociados y el agua.

Los mecanismos implicados en este proceso de reabsorción son complejos y solo se esbozarán aquí. Se ha desarrollado un modelo para el funcionamiento de una célula típica en este segmento tubular, como se muestra en la figura 2.7. Compárese esta con la figura 2.6 y remítase a este esquema celular cuando se examine cómo realiza su función el túbulo proximal.

La etapa de transporte activo primario subyacente a la absorción de sodio y, en segundo lugar, de otros solutos y agua es la ATPasa dependiente de Na,K situada a

lo largo de la membrana basolateral (orientada hacia la sangre) de las células tubulares proximales. Esta bomba reduce la concentración de sodio en el interior de la célula a unos 5 a 10 mmol/l, creando así un marcado gradiente electroquímico para la entrada de sodio desde el líquido tubular (donde está presente en concentraciones similares a las plasmáticas) a través de la membrana celular apical hacia el interior de la célula. En esta membrana se encuentran varias proteínas transportadoras a través de las cuales se acopla la entrada de sodio con el transporte de otros solutos, que a su vez se mueven en contra de su gradiente electroquímico (o "cuesta arriba") mediante lo que se denomina transporte activo secundario. En otras palabras, al crear un gradiente electroquímico que permite que el sodio descienda por el gradiente de concentración hacia el interior de la célula, también existe la oportunidad de que otros electrolitos asciendan por su gradiente de concentración acoplados al proceso de reabsorción de sodio.

Dos tipos de estos transportadores son particularmente importantes en el túbulo proximal. Un grupo media en el cotransporte de una variedad de solutos orgánicos desde el líquido luminal junto con el sodio, y son responsables de la reabsorción casi completa de estas moléculas orgánicas. En este grupo se encuentran varias moléculas transportadoras, cada una con especificidad para una sustancia diferente, por ejemplo, una molécula de cotransporte de sodio-glucosa, una familia de moléculas de cotransporte de sodio-aminoácidos asociados y una molécula de cotransporte de sodio-fosfato. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) se han desarrollado como tratamiento de la diabetes de tipo 2 al aumentar la excreción de glucosa. Tienen un pequeño efecto diurético relacionado con una diuresis osmótica debido al aumento

de glucosa en la orina y un pequeño efecto natriurético relacionado con la inhibición de la reabsorción de Na.

Datos de interés

La floricina, una sustancia que se encuentra en la corteza de los manzanos, inhibe las **proteínas transportadoras SGLT1 y SGLT2**. En la década de 1930, se descubrió que causaba glucosuria y reducía los niveles de glucosa en plasma, pero debido a sus efectos sobre el SGLT1, sus efectos no se limitan al riñón, lo que provoca efectos secundarios que excluyen su uso en humanos. Sin embargo, su descubrimiento condujo al conocimiento de las proteínas transportadoras SGLT y, en última instancia, al desarrollo de los inhibidores de SGLT2, dirigidos contra esta proteína, que se encuentra exclusivamente en el riñón.

Un segundo tipo de transportador media en el contra-transporte (o intercambio) de un ion de sodio absorbido con un ion de hidrógeno producido dentro de la célula epitelial. Este intercambiador sodio-hidrógeno (NHE-3) forma parte de una familia de proteínas con ramificaciones muy amplias en el metabolismo ácido-base celular y es importante en el mecanismo de reabsorción proximal de bicarbonato (v. [capítulo 4](#)). La acetazolamida es otro diurético que actúa en el túbulo proximal inhibiendo la anhidrasa carbónica (AC) y que, por tanto, influye en la función del intercambiador NHE-3. Como el efecto diurético es pequeño y las posibles toxicidades son prohibitivas (en particular la acidosis metabólica), este fármaco tiende a no utilizarse por sus propiedades diuréticas, sino más bien para inhibir la AC en otras partes del cuerpo, como en el ojo en el glaucoma.

Aunque estos y otros mecanismos para el movimiento de sodio hacia las células tubulares proximales desde el líquido luminal están bien documentados, solo pueden explicar una fracción del flujo total de reabsorción de sodio que se produce a través del epitelio en este segmento. Más de la mitad de este movimiento de sodio parece producirse entre células epiteliales adyacentes a través de lo que se denomina la vía de "derivación". Un componente de este flujo es dirigido por los gradientes eléctricos transepiteliales, pero parte del sodio y otros iones son transportados a través de la pared tubular por el "arrastré del disolvente", arrastrados por el flujo de agua a granel, que se sabe que se produce a través de la vía intercelular. Este flujo de agua es impulsado en parte por los pequeños pero significativos gradientes osmóticos (y oncóticos) que se establecen a través de la pared tubular proximal a lo largo de su longitud y en parte por un pequeño gradiente de presión hidrostática que favorece el movimiento de líquidos desde la luz tubular hacia los capilares peritubulares.

Por lo tanto, podemos resumir las propiedades de transporte del túbulo proximal:

- El proceso ocurre casi isotónicamente, es decir, la osmolalidad del líquido tubular cae solo muy ligeramente por debajo de la del plasma a lo largo de la longitud del túbulo. Esto se debe a que la reabsorción de Na y la reabsorción de agua (por una permeabilidad al agua muy alta a través

de la capa celular tubular proximal) se producen simultáneamente, manteniendo una osmolalidad similar a lo largo del túbulo proximal.

- Este segmento es responsable del 65% de la reabsorción de Na.
- La reabsorción de sodio se asocia a la reabsorción completa de glucosa y aminoácidos filtrados (cuando las concentraciones plasmáticas son normales) y a la reabsorción casi completa de iones de bicarbonato y fosfato, debido a los dos principales procesos de transporte descritos anteriormente.
- Debido a las elevadas necesidades energéticas de este segmento metabólicamente muy activo, la reabsorción de todos los solutos y del agua es muy sensible a los venenos metabólicos.
- Existe una baja diferencia de potencial eléctrico a través de la pared epitelial tubular.
- La acetazolamida y los inhibidores de SGLT2 inhiben el transporte de sodio.

Rama ascendente gruesa del asa de Henle

El segmento de la rama ascendente gruesa es responsable de la reabsorción de otro 25% de la carga filtrada de sodio y, junto con la rama descendente fina, contribuye de forma importante a la formación del gradiente de concentración intersticial medular, que es esencial en el mecanismo de concentración final de la orina (v. [capítulo 3](#)).

Los estudios sobre el mecanismo de transporte de iones en la rama ascendente gruesa han dado lugar al modelo celular que se muestra en la [figura 2.8](#). Al igual que en el túbulo proximal, la etapa de transporte activo primario es la Na,K-ATPasa localizada en la membrana celular basolateral. En esta célula, sin embargo, la entrada de sodio desde el líquido luminal a través de la membrana celular apical se produce a través de un mecanismo diferente al que opera en el túbulo proximal. Aquí, un ion sodio, un ion potasio y dos iones cloruro interaccionan con

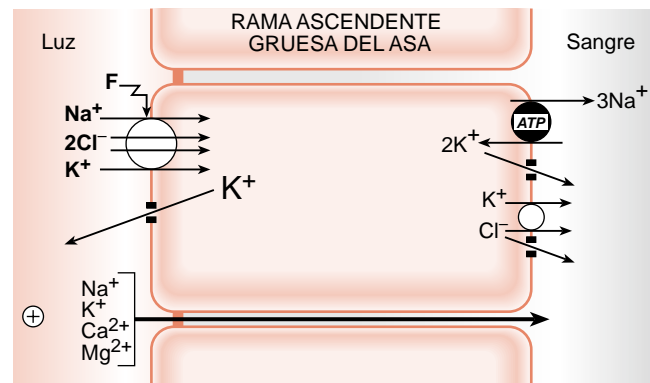


Figura 2.8 Principales propiedades de transporte de una célula en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. El símbolo \oplus indica que la diferencia de potencial eléctrico transepitelial es positiva en la luz en relación con el lado sanguíneo. El transportador marcado con una F es la diana molecular del diurético furosemida y los fármacos relacionados. Los símbolos son los mismos que en la [figura 2.7](#). Véase el texto para una descripción detallada.

una molécula de proteína transportadora embebida en la membrana celular apical (“el triple cotransportador”, o NKCC2). Los diuréticos de asa, como la furosemida, bloquean la función de este cotransportador, lo que provoca la inhibición de la actividad reabsorptiva de este segmento. Obsérvese que el movimiento del sodio hacia el interior de la célula a través de este transportador es electroquímicamente “descendente”, pero está acoplado mediante la acción del transportador al transporte ascendente del cloruro y el potasio. Del potasio acumulado en el interior de la célula, una parte se transporta fuera de la célula a través de la membrana basolateral, en parte acoplado al cloruro, lo que da lugar a una reabsorción neta de potasio a través del epitelio. Sin embargo, un componente del potasio intracelular se recicla a través de un canal de potasio en la membrana celular apical hacia la luz, donde queda disponible para volver a entrar en la célula a través del triple cotransportador. Cabe señalar que existe un flujo considerable de cationes como el sodio, el potasio, el calcio y el magnesio a través de este epitelio por la vía de derivación entre las células adyacentes, dirigido en gran medida por la diferencia de potencial transepitelial positiva en la luz.

Como se explicará en el capítulo siguiente, el segmento desempeña un papel fundamental en la formación de la capacidad de concentración de la médula renal. Por lo tanto, es una parte fundamental de la nefrona no solo para la reabsorción neta de electrólitos, sino también para contribuir a la regulación de la osmolalidad de los líquidos corporales. Todos estos procesos se ven alterados por agentes como los diuréticos de asa, que interfieren en el funcionamiento de este segmento.

De nuevo, podemos resumir las propiedades de transporte de la rama ascendente gruesa, que incluyen las siguientes:

- La amplia reabsorción transepitelial de sodio y cloruro va acompañada de flujos menores de potasio, magnesio y calcio.
- Este segmento de la nefrona es impermeable al agua en todas las condiciones, lo que provoca la dilución de la orina (v. capítulo 3).
- La combinación de la rama descendente fina permeable al agua del asa de Henle y la rama ascendente gruesa impermeable al agua del asa de Henle contribuyen al gradiente de concentración medular que interviene en la concentración de la orina (v. capítulo 3).
- A través de este segmento existe normalmente una pequeña diferencia de potencial transepitelial positiva en la luz que contribuye a la reabsorción de calcio y magnesio.
- El transporte de todos los iones a través de este segmento se ve inhibido en gran medida por diuréticos de asa, como la furosemida.

Túbulo distal temprano

El modelo celular que se ha desarrollado para explicar el funcionamiento de este segmento se muestra en la figura 2.9. De nuevo, la etapa transporte activo primario es el

funcionamiento de la Na,K-ATPasa en la membrana basolateral. De nuevo existe un gradiente pasivo para que el sodio entre en la célula desde el líquido luminal a través de la membrana celular apical, y en este segmento, este paso de captación está mediado por una molécula de cotransporte de sodio-cloruro (denominada NCT), en la que se captan simultáneamente un ion sodio y otro cloruro. Los diuréticos tiacídicos y las moléculas relacionadas bloquean la función de este transportador, lo que provoca la pérdida de cloruro de sodio no reabsorbido en la orina.

Aunque no se producen flujos significativos de potasio a través de este segmento celular, la reabsorción transepitelial de calcio sí se produce por los mecanismos que se muestran en la figura 2.9. Esto implica la captación de calcio a través de la membrana apical de la célula mediante un canal de calcio, con extrusión de calcio a través de la membrana basolateral mediante una molécula de intercambio de sodio-calcio, impulsado por el movimiento pasivo de entrada de sodio desde el LEC. Así, durante la acción de las tiacidas, se inhibe la entrada de sodio en la célula, lo que resulta en una disminución del sodio intracelular por la acción continuada de la Na,K-ATPasa basolateral. Esto, a su vez, aumenta la actividad del intercambiador basal de sodio-calcio, lo que provoca un descenso del calcio celular y, por tanto, una mayor entrada de calcio a través de la membrana apical y, por ende, a través del epitelio. Esto puede explicar la aparente paradoja del tratamiento con diuréticos tiacídicos durante el cual aumenta la excreción de sodio, pero disminuye la de calcio, aunque también pueden estar implicados otros mecanismos (como una mayor reabsorción de calcio con sodio en el túbulo proximal secundaria a una hipovolemia leve tras la acción de la tiacida).

El hecho de que este segmento tubular sea impermeable al agua en todas las condiciones significa que actúa como un sitio de dilución del líquido de la luz, es decir, la eliminación de electrólitos pero no de agua disminuye la osmolalidad de la luz. Esta cuestión se analizará con más detalle en el capítulo 3.

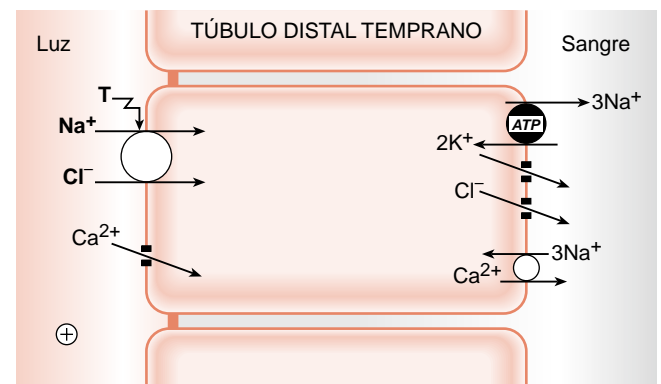


Figura 2.9 Principales propiedades de transporte de una célula del túbulo distal temprano (túbulo contorneado distal). La luz es eléctricamente positiva con respecto al lado sanguíneo. El transportador marcado con una T es la diana molecular de las tiacidas y los fármacos diuréticos relacionados. Los símbolos son los mismos que en la figura 2.7. Véase el texto para una descripción detallada.

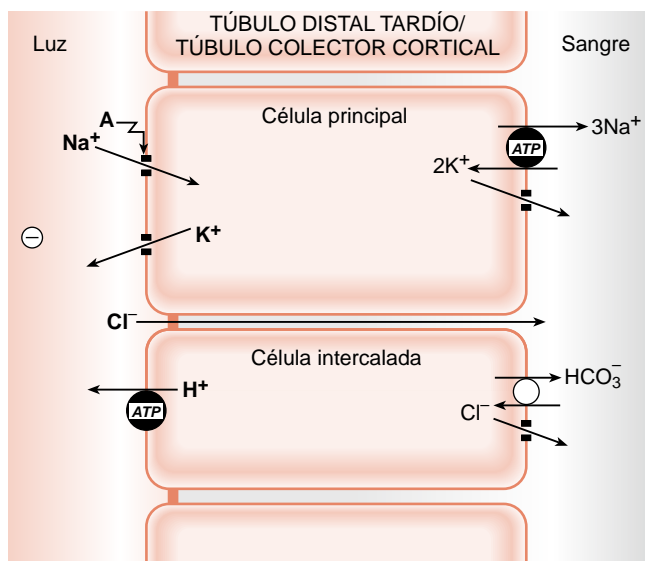


Figura 2.10 Principales propiedades de transporte de las células del túbulo distal tardío/túbulo colector cortical. La luz es eléctricamente negativa con respecto al lado sanguíneo. El canal marcado con una A es el lugar de acción del diurético amilorida. Los símbolos son los mismos que en la [figura 2.7](#). Véase el texto para una descripción detallada.

Por lo tanto, podemos resumir las propiedades de transporte del túbulo distal temprano (o túbulo contorneado distal) de la siguiente manera:

- El sodio se reabsorbe con el cloruro pero con poco movimiento neto de potasio.
- La permeabilidad al agua es muy baja en todas las condiciones, lo que provoca la dilución de la orina (v. [capítulo 3](#)).
- Otro componente del calcio filtrado se reabsorbe.
- El transporte de sodio es inhibido por las tiacidas y los fármacos relacionados.

Túbulo colector cortical

El segmento tardío del túbulo distal tiene propiedades de transporte similares a las de la parte más temprana del sistema de túbulos colectores, formada donde se unen dos segmentos tubulares distales. Estas propiedades continúan hasta que el túbulo colector abandona la corteza para convertirse en el túbulo colector medular.

Los mecanismos celulares que se han propuesto para explicar las propiedades de transporte del túbulo colector cortical se muestran en la [figura 2.10](#). Existen dos tipos celulares distintos definidos histológicamente en este segmento, que median diferentes funciones de transporte.

Las células principales son el lugar de reabsorción del sodio y de secreción del potasio. De nuevo, la etapa de transporte activo primario que dirige estos procesos es la Na,K-ATPasa basolateral. El sodio entra en la célula desde el líquido de la luz por su gradiente electroquímico, pasando en este caso a través de un canal denominado canal de sodio epitelial (ENaC). Este paso genera un potencial de difusión negativo en la luz. El potasio acumulado en la célula se desplaza hacia el líquido luminal a través de un canal de

potasio apical, descendiendo por su gradiente electroquímico. También se sabe que este tipo celular es una diana de la acción de la aldosterona, que entra en la célula desde la sangre e interactúa con una molécula receptora situada en el citoplasma. El complejo hormona-receptor sufre una translocación al núcleo, tras lo cual se produce la transcripción y traducción de las proteínas inducida por la aldosterona, lo que da lugar a la activación de todos los pasos de transporte emprendidos por esta célula. Además, esta célula contiene receptores de membrana basolateral para la vasopresina en circulación, cuya acción provoca un aumento del transporte transepitelial de agua en este segmento con el fin de concentrar la orina (v. también [capítulo 3](#)).

Las células intercaladas participan en la regulación ácido-base. Las células intercaladas alfa son el lugar de secreción de ácido hacia la luz dentro de este segmento tubular. Esto se debe a una bomba de hidrógeno activa, la H⁺-ATPasa, situada en la membrana celular apical, que transloca iones de hidrógeno del citoplasma celular a la luz. Estos iones de hidrógeno se generan dentro de la célula por la acción de la AC, que cataliza la formación de ácido carbónico a partir de agua y dióxido de carbono. Este se disocia en un ion de hidrógeno que se secreta a la luz y un ion bicarbonato que entra en el LEC a través de la membrana basolateral en intercambio por cloruro mediante un transportador de intercambio de aniones ("intercambiador de aniones 1"). Este proceso de secreción ácida también es activado por la aldosterona. Las células intercaladas beta son responsables de la secreción de bicarbonato y se tratarán con más detalle en el [capítulo 4](#).

Este segmento de la nefrona es sensible a varios inhibidores del transporte. La amilorida bloquea el canal de sodio epitelial en las células principales. Esto no solo provoca la inhibición de la reabsorción de sodio, sino que también reduce en gran medida la secreción de potasio y ácido, que dependen en parte del potencial negativo de la luz generado por la reabsorción de sodio. La espironolactona bloquea la unión de la aldosterona a su receptor citoplásmico, interfiriendo así en la activación por la aldosterona de la reabsorción de sodio, la secreción de potasio y la secreción de ácido.

Cabe mencionar que, en condiciones metabólicas inusuales, a saber, la depleción de potasio y la alcalosis, este segmento de la nefrona es capaz de adaptar sus funciones de transporte para mediar en la reabsorción de potasio y la secreción de bicarbonato (respectivamente), aunque estos procesos no están activos en condiciones dietéticas y metabólicas normales.

En consecuencia, las propiedades de transporte de este segmento de la nefrona son las siguientes:

- Se produce la reabsorción de entre el 2 y el 3% de la carga de sodio filtrada, acompañada en parte por la reabsorción de cloruro, la secreción de potasio y la secreción de ácido a la luz.
- Todos estos procesos de transporte son estimulados por la hormona esteroidea aldosterona en circulación.
- La permeabilidad al agua de este segmento es variable y aumenta con la hormona antidiurética en circulación (vasopresina).

- Existe una diferencia apreciable de potencial transepitelial negativo en la luz.
- La reabsorción de sodio en este segmento es inhibida por la amilorida y la espironolactona; cuando estos fármacos están presentes, se reduce la secreción tanto de K como de H.

Antes de pasar a considerar cómo se regulan estos procesos de transporte, intente dibujar cada uno de los segmentos y resumir el proceso de transporte de cada segmento y dónde actúan los diuréticos en cada sección, y trate de predecir las consecuencias metabólicas de tener a un paciente con uno de estos agentes diuréticos.

Regulación del transporte de sodio

Varios mecanismos interactúan para garantizar que la excreción de sodio por el riñón se adapte adecuadamente a los cambios en la captación de sodio y el volumen del LEC. Estos mecanismos requieren el funcionamiento equilibrado y preciso de varios sistemas sensoriales que detectan cambios en el volumen del LEC (y parámetros relacionados) y varios mecanismos efectores capaces de alterar la tasa de excreción de sodio del riñón.

Los **mecanismos de detección** incluyen:

- Receptores de volumen en las aurículas cardíacas y las venas intratorácicas.
- Receptores de presión en el árbol arterial central y las arteriolas aferentes dentro del riñón.
- Receptores de la concentración de NaCl en el líquido tubular dentro de la nefrona distal (la mácula densa).
- Presión de perfusión reducida en la arteriola aferente.
- Aumento de la actividad nerviosa simpática en las fibras que inervan las arteriolas aferentes y eferentes.
- Disminución de la concentración de cloruro de sodio que fluye a través del túbulo distal.

Los receptores de volumen intratorácico responden a la reducción de la distensión señalando al tronco encefálico que el volumen venoso central ha disminuido, lo que provoca la activación de mecanismos efectores para restablecer el volumen y la presión dentro de la circulación. Las respuestas opuestas tienen lugar durante la expansión del volumen del LEC. Además, durante la expansión de volumen, el aumento del estiramiento de las aurículas cardíacas provoca directamente la liberación de péptido natriurético auricular (v. más adelante). Otros aferentes proceden de los barorreceptores arteriales del cayado aórtico y del seno carotídeo, que emiten señales paralelas a las de los receptores de volumen en la mayoría de los casos. El funcionamiento de los barorreceptores intrarrenales y de la mácula densa se explica más adelante, en el apartado sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Los **mecanismos efectores** implicados en el ajuste de la excreción renal de sodio se resumen en la [tabla 2.3](#).

De los **mecanismos neurohumorales**, el más importante es el SRAA. Como se ilustra en la [figura 2.11](#), este sistema se activa por estímulos que conducen a la liberación de renina, una enzima contenida en células musculares lisas especializadas de las paredes de las arteriolas aferentes y eferentes. Los principales estímulos para su liberación son los siguientes:

Tabla 2.3 Mecanismos efectores implicados en la regulación del transporte renal de sodio

Sistema efector	Lugar de acción	Efecto neto de la activación
Mecanismos neurohumorales		
Sistema renina-angiotensina-aldosterona	TP (angiotensina II), donde provoca un aumento de la reabsorción de Na TCC (aldosterona), donde provoca un aumento de la reabsorción de Na	Disminución de la excreción de Na
Sistema nervioso simpático/catecolaminas	TP (noradrenalina), donde provoca un aumento de la reabsorción de Na	Disminución de la excreción de Na
Péptido natriurético auricular	Glomérulo, donde provoca un aumento de la TFG TP, donde provoca una disminución de la reabsorción de Na TCM, donde provoca una disminución de la reabsorción de Na	Aumento de la excreción de Na
Péptido natriurético cerebral Prostaglandinas	TP, donde provoca una disminución de la reabsorción de Na Glomérulo, donde provoca un aumento de la TFG RAG y TCC, donde provoca una disminución de la reabsorción de Na	Aumento de la excreción de Na Aumento de la excreción de Na
Mecanismos hemodinámico-mecánicos		
Cambios en la TFG	Glomérulo	El aumento de la TFG provoca un incremento de la excreción de Na
Fuerzas físicas peritubulares (presiones hidrostáticas y oncóticas en los capilares peritubulares)	TP	El aumento de la fracción de filtración provoca una disminución de la excreción de Na

Obsérvese que la tabla excluye varios mediadores de la alteración del transporte de sodio, cuyo papel fisiológico no está bien establecido. RAG, rama ascendente gruesa del asa de Henle; TCC, túbulo colector cortical (incluidos los túbulos distales tardíos que forman el túbulo colector inicial); TCM, túbulo colector medular; TFG, tasa de filtración glomerular; TP, túbulo proximal.

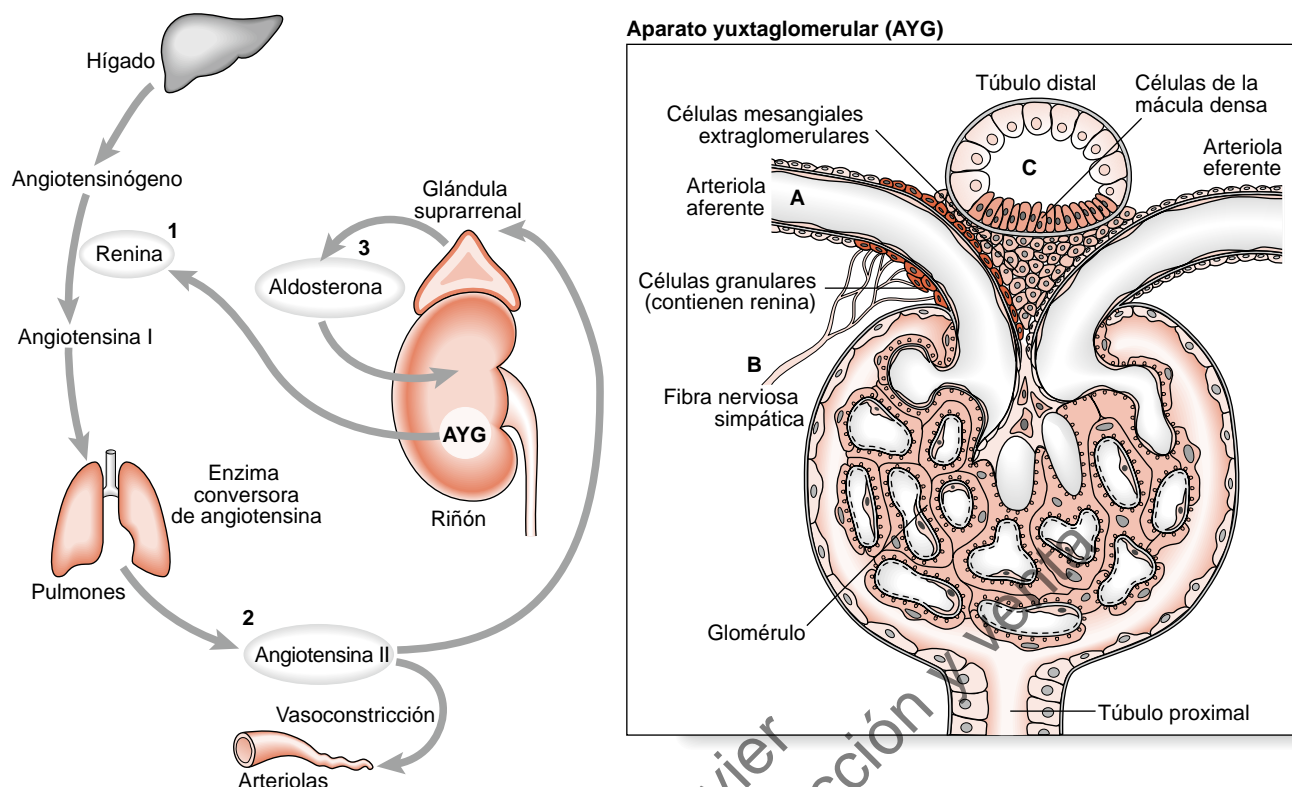


Figura 2.11 Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los números 1-3 muestran la secuencia de pasos en la activación del sistema. El recuadro muestra el aparato yuxtaglomerular (AYG), con los tres estímulos principales que actúan como desencadenantes de la liberación de renina: A, descenso de la presión en la arteriola aferente; B, liberación de noradrenalina por las terminaciones nerviosas simpáticas de las células granulares, y C, descenso de la concentración de NaCl en el túbulo distal. Obsérvese que la angiotensina II tiene varias acciones adicionales que no se muestran en esta figura (v. el texto).

El recuadro de la [figura 2.11](#) muestra las disposiciones anatómicas por las que las arteriolas aferentes y eferentes de una nefrona determinada entran en contacto directo con la parte más temprana del túbulo distal de esa nefrona, donde las células epiteliales se modifican para formar la mácula densa. Este aparato yuxtaglomerular reúne los tres estímulos principales que promueven la liberación de renina: así, cuando el volumen del LEC es bajo, la presión que distiende la arteriola aferente desciende, las descargas nerviosas simpáticas a las células que contienen renina aumentan y la concentración de sodio en la luz tubular distal desciende debido a la reabsorción de sodio activada en segmentos tubulares anteriores.

La renina liberada en la circulación actúa para escindir el sustrato peptídico angiotensinógeno (sintetizado en el hígado), produciendo angiotensina I en la circulación. Tras su paso por los lechos capilares, sobre todo en los pulmones, la enzima convertidora de la angiotensina la escinde en angiotensina II. Este octapéptido es el mediador central del SRAA, con múltiples acciones:

- Actúa directamente en la vasoconstricción de las arteriolas pequeñas.
- Estimula directamente la reabsorción tubular proximal de sodio.
- Hace que las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal liberen la hormona esteroidea aldosterona.

Como se ha descrito anteriormente en este capítulo, la aldosterona actúa estimulando la reabsorción de sal en el túbulo colector cortical de la nefrona, reduciendo así la excreción de sodio y agua por el riñón. El efecto neto de estas acciones es restablecer la presión arterial y el volumen del LEC hacia la normalidad, disminuyendo así el estímulo, lo que conduce a la desactivación del sistema.

El sistema nervioso simpático también interviene en la respuesta a la hipovolemia, no solo actuando como estímulo para la liberación de renina, descrita anteriormente, sino también liberando noradrenalina alrededor de las células tubulares proximales, donde estimula directamente la reabsorción tubular de sodio. Además, la activación simpática constriñe la arteriola aferente, reduciendo la TFG y limitando aún más las pérdidas de sodio y líquidos.

La mayoría de los otros mecanismos humorales implicados en la regulación del sodio conducen a un aumento de la excreción de sodio, desempeñando así un papel importante en la defensa contra la expansión de volumen durante los períodos de alta disponibilidad de sal.

El péptido natriurético auricular se libera de las aurículas cardíacas cuando estas sufren un estiramiento durante estados de hipovolemia. Circula como un péptido que contiene 28 aminoácidos y tiene numerosas acciones que contribuyen a mejorar la excreción de sodio:

- La TFG aumenta por la acción del péptido natriurético auricular, que dilata las arteriolas aferentes.

- Se inhibe la reabsorción de sodio por el túbulo proximal y el túbulo colector medular.
- La secreción de renina y aldosterona se reduce, inactivando aún más los sistemas de retención de sodio.

Otro mediador de la excreción de sodio durante la expansión de volumen es la hormona natriurética liberada por el cerebro (prepro péptido natriurético de tipo B [BNP], que se escinde en BNP y la porción N-terminal de pro-BNP [NT-pro-BNP]) durante estas condiciones. Se sabe que tiene propiedades similares a las de la ouabaína o la digoxina, ya que inhibe la Na,K-ATPasa tanto en el músculo liso vascular como en las células epiteliales renales. En el primero, el resultado es un aumento de las concentraciones intracelulares de sodio y calcio que provoca vasoconstricción, mientras que, en el riñón, el efecto es la inhibición de la reabsorción de sodio, lo que favorece la natriuresis (aumento de la excreción de sodio). Los péptidos natriuréticos experimentan una degradación enzimática por endopeptidasas neutras denominadas nepriliasina.

Otros mediadores intrarrenales intervienen en la inhibición de la reabsorción de sodio en determinadas condiciones fisiológicas y, de ellos, el más importante desde el punto de vista clínico es el sistema intrarrenal de prostaglandinas (PG). Se sabe que las PG de acción local, en particular la PGE₂, aumentan la filtración glomerular y disminuyen la reabsorción de sodio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle y en el túbulo colector cortical, con el efecto neto de aumentar la excreción de sodio. Otros sistemas implicados en la regulación del transporte de sodio son la dopamina, las cininas, la adenosina/ATP, el óxido nítrico y la endotelina. La función de estos mediadores en condiciones fisiológicas está incompletamente definida en la actualidad.

Otro sistema importante implicado en la respuesta a cambios importantes (5-10%) del volumen en circulación es la hormona antidiurética. Este péptido efector actúa tanto para aumentar la reabsorción de agua de la nefrona como para constreñir los vasos sanguíneos, con escaso efecto directo sobre el equilibrio de sodio. Se describirá con más detalle en el [capítulo 3](#).

Los **mecanismos hemodinámicos y mecánicos** también intervienen en el mantenimiento del equilibrio del sodio. Los cambios en la TFG están implicados en la mediación de las acciones de algunos de los mecanismos neurohumorales descritos anteriormente. Los cambios menores minuto a minuto en la TFG no suelen ser determinantes de la excreción de sodio, en gran parte debido al fenómeno del equilibrio glomerulotubular: este describe el ajuste proporcional de la reabsorción proximal a los cambios en la TFG, minimizando el efecto excretor neto de tales cambios. Se cree que, durante oscilaciones más amplias del volumen sanguíneo en circulación, la reabsorción tubular proximal se ve alterada por cambios en las fuerzas físicas que afectan a la reabsorción de sodio y líquidos desde el túbulo proximal, a saber, las presiones hidrostática y oncótica en los capilares peritubulares.

Antes de continuar con el caso de Joanne, considere los diferentes mecanismos y lugares de regulación del sodio a través de la nefrona y qué mecanismos efectores se activarían en caso de volumen eficaz en circulación alto o bajo. Ahora, veamos el [caso 2.1: 3](#) y comentemos los resultados bioquímicos de Joanne.

Caso 2.1

Líquidos corporales y función de las nefronas: 3

Resultados del análisis bioquímico

Ahora podemos entender que los síntomas y signos de disminución de volumen de Joanne han sido el resultado de la acción de los comprimidos de furosemida que había estado tomando, lo que ha provocado una inhibición de la reabsorción de sodio en el asa de Henle y, por tanto, un balance neto negativo de sodio.

Los análisis bioquímicos posteriores incluyeron los siguientes resultados:

Sodio 136 mmol/l
 Potasio 2,7 mmol/l*
 Cloruro 95 mmol/l
 Bicarbonato 32 mmol/l*
 Urea 10,5 mmol/l*
 Creatinina 120 µmol/l
 Urato 0,48 mmol/l

Estos resultados nos llevan a la siguiente pregunta:

¿Cómo se han producido las anomalías en el perfil bioquímico?

*Resultados fuera del intervalo normal; véase el apéndice.

Si nos fijamos primero en los resultados de urea, creatinina y ácido úrico de Joanne, observamos que la urea y el ácido úrico están elevados, mientras que la creatinina está dentro de los valores normales. Como se verá más adelante en el [capítulo 5](#), la creatinina actúa como marcador de la TFG, y el hecho de que no esté significativamente elevada sugiere que la TFG no ha disminuido mucho (aunque no puede excluirse un pequeño aumento de la creatinina dentro del intervalo normal). El aumento de la urea plasmática es coherente con la hipovolemia, ya que la urea es manejada por el riñón tanto por filtración como por reabsorción parcial dentro de la nefrona, cuyo grado aumenta durante los estados de bajo volumen (otros factores pueden influir en la urea plasmática, como se describe en el [capítulo 5](#)).

El aumento del urato plasmático (el anión base del ácido úrico) también sugiere una disminución de volumen. Este producto de descomposición nitrogenado del metabolismo del ácido nucleico se filtra libremente en el glomérulo, pero experimenta una amplia reabsorción y secreción en el túbulo proximal, lo que suele dar lugar a una excreción final de aproximadamente el 10% de la carga de urato filtrado. Sin embargo, durante la contracción de volumen, las fuerzas que promueven el aumento de la reabsorción tubular proximal de sodio y líquidos también aumentan el componente de absorción del transporte proximal de urato, lo que resulta en una concentración plasmática elevada de urato. De hecho, en personas susceptibles, esto puede provocar un ataque de gota debido a la cristalización del ácido úrico en los tejidos articulares y a la inflamación resultante. Además, la proteína transportadora responsable del transporte de diuréticos de asa y tiacídicos a la luz tubular también es responsable

de la secreción de urato. Esta inhibición competitiva de la secreción de ácido úrico también es responsable del mayor riesgo de gota observado con estos diuréticos.

Los resultados electrolíticos de Joanne muestran que las concentraciones de sodio y cloruro son normales, mientras que la concentración de potasio está reducida y la de bicarbonato, elevada. Es importante reconocer que la concentración normal de sodio no refleja el sodio corporal total normal, ya que, de hecho, hemos llegado a la conclusión de que ha sufrido una disminución parcial de sodio debido a la acción del diurético. La concentración normal simplemente refleja el hecho de que, en este caso, la pérdida de agua del LEC ha sido aproximadamente proporcional a la de sodio, lo que resulta en ningún cambio neto en la concentración de sodio o la osmolalidad del LEC. Pueden observarse alteraciones de la concentración de sodio durante el tratamiento diurético cuando la pérdida de sodio y agua no es proporcional, como se expone en el capítulo siguiente.

Para comprender el origen de la hipopotasemia, debemos revisar los mecanismos que regulan el equilibrio del potasio.

Transporte de potasio

El potasio se filtra libremente en el glomérulo y, al igual que el sodio, aproximadamente el 65% de la cantidad filtrada se reabsorbe en el túbulo proximal. De nuevo en paralelo con el sodio, se reabsorbe aproximadamente un 25% más en la rama ascendente gruesa del asa de Henle. Mientras que en el túbulo (contorneado) distal temprano no se transporta potasio, en el túbulo distal tardío que se

une al túbulo colector cortical, el potasio se transporta al líquido tubular por secreción. Este paso secretor es ejecutado por los mecanismos ilustrados en la figura 2.10, la célula principal del túbulo colector cortical.

En condiciones de baja ingesta de potasio, el grado de secreción puede ser mínimo, dando lugar a una excreción fraccionada neta de potasio de alrededor del 10% de la carga filtrada. Durante la disminución de potasio, puede incluso producirse una reabsorción neta desde el túbulo colector cortical y medular, lo que da lugar a tasas de excreción fraccional tan bajas como el 5%. Sin embargo, lo más habitual es que, en condiciones dietéticas normales o durante la carga de potasio, se estimule la secreción de potasio de forma que la orina final contenga un 20% o más de la cantidad de potasio filtrado.

Los factores que regulan la magnitud de la secreción de potasio en el segmento cortical del túbulo colector incluyen:

Factores en circulación:

- Elevada concentración plasmática de aldosterona.
- Elevada concentración plasmática de potasio.
- Elevado pH plasmático.

Factores en la luz:

- Elevada tasa de administración de sodio.
- Elevado caudal de la luz.
- Diferencia de potencial negativo en la luz.

La aldosterona actúa como regulador clave del equilibrio del potasio, en paralelo con su papel en el metabolismo del sodio, pero mediado por un mecanismo de retroalimentación bastante diferente. Como se muestra en la figura 2.12, una concentración elevada de potasio plasmático, por un aumento de potasio en la dieta o por otras razones, estimula directamente las células de la zona glomerular de la corteza suprarrenal para que secreten aldosterona, la cual, al aumentar la secreción de potasio en la nefrona distal, provoca un incremento de la excreción de potasio, reduciendo así el potasio plasmático elevado. Este es el principal mecanismo de retroalimentación negativa responsable de mantener el potasio plasmático dentro del intervalo de 3,5 a 5,0 mmol/l.

De los factores de la luz, la tasa de administración de sodio y líquido de los segmentos nefronales anteriores es un determinante importante de la secreción de potasio debido a su influencia en los procesos de transporte del túbulo colector cortical.

De lo anterior se desprende por qué un fármaco diurético que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio del asa de Henle provocaría una disminución de potasio. Pueden intervenir los siguientes factores:

- El potasio que normalmente se reabsorbe a través de la rama ascendente gruesa se pierde en la orina.
- El sodio no reabsorbido en el asa pasa al túbulo distal y al túbulo colector cortical, donde está disponible para un mayor intercambio por potasio a través de los principales mecanismos celulares.
- La disminución de volumen resultante de la acción diurética estimula la aldosterona (a través de la renina y la angiotensina), amplificando aún más la secreción de potasio.

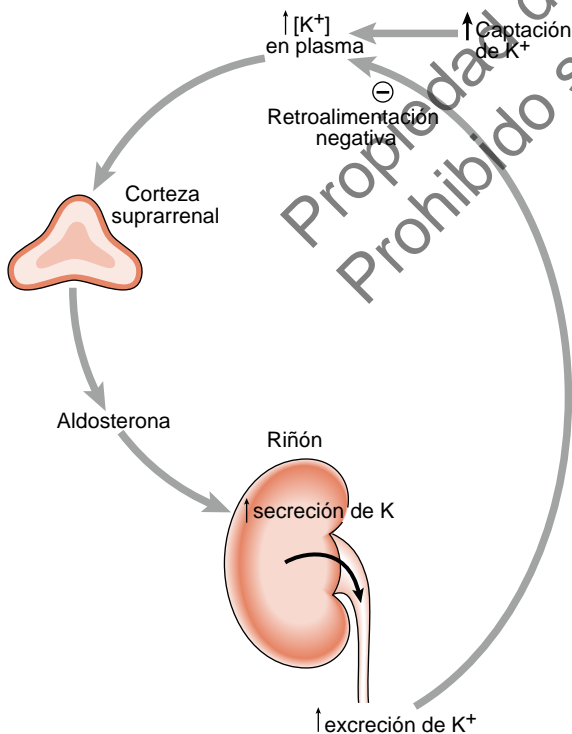


Figura 2.12 Control por retroalimentación de la concentración plasmática de potasio.

Cuadro 2.2 Causas de hipopotasemia

- **Redistribución en las células**
Por ejemplo, alcalosis, catecolaminas, exceso de insulina, parálisis periódica hipopotasémica
- **Ingesta inadecuada de K**
Por ejemplo, inanición, sustitución inadecuada tras una operación
- **Aumento de las pérdidas de K externo**
Tubo digestivo:
Por ejemplo, vómitos, diarrea, abuso de laxantes, adenoma vellosa del recto
Riñón:
Por ejemplo, actividad mineralocorticoide elevada (hiperaldosteronismo, corticoterapia), diuréticos, acidosis tubular renal, trastornos congénitos del transporte tubular (síndromes de Bartter y de Gitelman)

La hipopotasemia puede estar causada por otras alteraciones, como se muestra en el **cuadro 2.2**. Obsérvese que, en algunos casos, la baja concentración de potasio en el LEC se debe en gran medida a un desplazamiento hacia la mayor reserva del LIC. Cuando se producen pérdidas externas, estas pueden provenir del tubo digestivo o del riñón. Con frecuencia, se producen pérdidas de ambos sistemas, ya que, cuando se produce una reducción del volumen del LEC, la aldosterona favorece la secreción de potasio en el riñón y, por tanto, aumenta la excreción urinaria de potasio.

El aumento del bicarbonato plasmático en el caso de Joanne refleja una alcalosis metabólica leve, debida en gran parte al aumento de la secreción de iones de hidrógeno resultante del aumento del aporte de sodio a través del segmento del túbulo colector cortical, como se ha

descrito anteriormente. De nuevo, la potenciación de este paso por niveles elevados de aldosterona sirve para agravar esta pérdida de ácido.

Farmacología de los diuréticos

En este capítulo se han presentado los mecanismos de acción de varios fármacos diuréticos de uso común. Para completar, en las **tablas 2.4** y **2.5** se ofrece un resumen de los principales agentes utilizados clínicamente, junto con sus principales propiedades y acciones.

Una generalización importante sobre la mayoría de los fármacos utilizados como diuréticos es que actúan sobre el mecanismo de captación de sodio del líquido de la luz a través de la membrana celular apical en un segmento tubular concreto. Esto da lugar a la especificidad de su lugar de acción, dado que el paso de captación apical está mediado por mecanismos diferentes en cada segmento, como se ha descrito anteriormente. Por el contrario, el paso de salida del sodio de la base de las células es el mismo en cada segmento tubular, a saber, la bomba Na,K-ATPasa.

Un grupo de fármacos diuréticos que no aparece en las tablas adjuntas es el de los diuréticos osmóticos. Estas sustancias se filtran libremente y no son reabsorbidas por ninguna parte del sistema tubular. Así pues, su acción no es específica de un lugar, ya que arrastran el líquido osmóticamente dentro de la luz tubular y, por lo tanto, limitan el grado de reabsorción de sodio en múltiples segmentos. El principal ejemplo clínico de un agente de este tipo es el manitol, que debe administrarse mediante infusión intravenosa y puede utilizarse para conseguir una diuresis a corto plazo en afecciones asociadas a la inflamación celular, como el edema cerebral.

Tabla 2.4 Resumen de los lugares y mecanismos de acción de las principales clases de diuréticos

Localización	Tipo de fármaco	Fármaco arquetípico	Mecanismo de acción
Túbulo proximal	Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Acetazolamida	Impiden la reabsorción de NaHCO ₃ limitando la formación de H ⁺
Rama ascendente gruesa del asa de Henle	Diuréticos de asa	Furosemida	Bloqueo del cotransportador apical de Na, K, 2Cl
Túbulo distal temprano	Tiacidas y fármacos relacionados	Clorotiacida	Bloqueo del cotransportador apical de Na, Cl
Túbulo distal tardío/túbulo colector cortical	a. Bloqueantes de los canales de sodio b. Antagonistas de la aldosterona	a. Amilorida b. Espironolactona	a. Bloqueo del canal de Na apical b. Bloqueo del receptor de aldosterona en el citoplasma

Tabla 2.5 Efectos de los diuréticos en la excreción renal de electrólitos y agua

Tipo de diurético	Excreción de Na*	Excreción de K	Anión excretado	Capacidad de concentración [†]	Capacidad de dilución [†]
Inhibidor de la anhidrasa carbónica	5	Elevada	HCO ₃ ⁻	Elevada	Elevada
Bloqueantes de asa	20	Elevada	Cl ⁻	Reducida	Reducida
Tiacidas	6	Elevada	Cl ⁻	Sin cambios	Reducida
Fármacos ahorradores de K	2	Reducida	Cl ⁻ /HCO ₃ ⁻	Sin cambios	Sin cambios

*Porcentaje máximo de la carga filtrada de Na excretada en la orina durante la acción diurética.

[†]Efecto del diurético sobre la capacidad del riñón para concentrar y diluir la orina (v. **capítulo 3**).

Todos los demás fármacos diuréticos detallados en las tablas (excepto la espironolactona) deben administrarse en el líquido de la luz en concentraciones apreciables para afectar a los mecanismos apicales de transporte de sodio. La llegada al lugar de acción se consigue en parte por filtración, pero hay un componente importante de secreción activa de las moléculas diuréticas a través del epitelio tubular proximal, mediada por los mecanismos de transporte disponibles para secretar ácidos y bases orgánicos débiles en este segmento de la nefrona. Esto es especialmente importante para determinar la farmacocinética de estos fármacos, ya que la mayoría están fuertemente ligados a proteínas en el plasma, una propiedad que en sí misma conduce a una concentración muy baja en el túbulo solo por filtración glomerular.

En los dos capítulos siguientes de este volumen se ofrece más información sobre la acción de los inhibidores de la AC y los efectos de los diuréticos en la capacidad de concentración y dilución.

Datos de interés

En los siglos XVIII y XIX se utilizaba un extracto de la planta dedalera, que ahora se sabe que contiene digitálicos, un glucósido cardíaco relacionado con la digoxina, como tratamiento de los edemas (entonces llamados hidropesía) en la creencia de que actuaba en el riñón como agente diurético. Ahora se sabe que la acción diurética se debe más bien a una mejora de la fuerza de contracción cardíaca provocada por el fármaco, con el consiguiente aumento del gasto cardíaco, de la perfusión renal y, por tanto, de la TFG.

Uso clínico de los diuréticos

Las dos recomendaciones más frecuentes para la prescripción de diuréticos son el tratamiento de la hipertensión (v. capítulo 9) y la reducción del volumen del LEC en estados edematosos (v. capítulo 6).

El uso de diuréticos se complica frecuentemente por varios efectos adversos, que se resumen en el cuadro 2.3. A grandes rasgos, se dividen en tres categorías: efectos secundarios fisiológicamente predecibles (incluidas las concentraciones plasmáticas anómalas de electrolitos), efectos secundarios metabólicos (incluidos los efectos sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos, cuyo mecanismo no está bien definido) y reacciones alérgicas o idiosincrásicas. Estos últimos son más frecuentes con los fármacos de la clase de las sulfonamidas, incluidos los inhibidores de la AC, la furosemda y las tiacidas.

En cuanto a los efectos secundarios fisiológicamente predecibles, es útil considerar el mecanismo específico de transporte de sodio que bloquea un diurético concreto y predecir cómo se manifestaría clínicamente. Por ejemplo, como hemos visto en el caso de Joanne, un diurético de asa que bloquea el triple cotransportador en el asa ascendente de Henle puede provocar hipovolemia (debido a la pérdida de sodio y agua), hipopotasemia y alcalosis metabólica (debido al aumento del aporte de sodio al túbulo colector con un aumento de la reabsorción de sodio a

Cuadro 2.3 Efectos adversos del uso de diuréticos

Efectos secundarios "fisiológicos"

Hipovolemia
Hiponatremia
Hipopotasemia*
Alcalosis metabólica*
Hiperuricemia
Hipomagnesemia*
Hipocalcemia (solo fármacos de asa)
Hipercalcemia (fármacos tiacídicos)

Efectos secundarios metabólicos

Intolerancia a la glucosa/hiperglucemia
Hiperlipidemia

Efectos secundarios diversos

Reacciones de hipersensibilidad
Pancreatitis aguda/colestitis (tiacidas)
Impotencia

Los efectos mostrados se aplican principalmente a los fármacos de asa y de acción distal temprana.

*Estos efectos no se observan con los fármacos que actúan en el túbulo colector cortical, los cuales pueden provocar los efectos secundarios contrarios (hiperpotasemia y acidosis metabólica). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden causar hipopotasemia con acidosis metabólica.

través de los canales ENaC y el consiguiente aumento de la excreción de potasio y bicarbonato) y aumento de la excreción de magnesio y calcio (debido a la interferencia en la vía de derivación).

Antes de continuar, compruebe si puede predecir los efectos secundarios fisiológicos de cada una de las principales clases de diuréticos en función de dónde actúan.

Existen varias indicaciones para la prescripción racional de combinaciones de fármacos diuréticos. En primer lugar, para reducir un efecto electrolítico no deseado, como la hipopotasemia inducida por una clase de agentes (fármacos de asa y distales precoces), el tratamiento simultáneo con un fármaco ahorrador de potasio, como la amilorida, puede conducir a un efecto neto más neutro sobre el equilibrio de potasio, manteniendo al mismo tiempo una acción diurética adecuada. En segundo lugar, en el edema resistente asociado a una cardiopatía o una nefropatía avanzada, a veces es apropiado coadministrar fármacos que actúen en múltiples sitios a lo largo de la nefrona para contrarrestar la "resistencia" que puede desarrollarse a un agente debido al aumento compensatorio de la reabsorción de sodio por segmentos situados más distalmente. En estas circunstancias, el prescriptor debe tener especial cuidado para evitar complicaciones derivadas de pérdidas descontroladas de líquidos y electrolitos mediante un cuidadoso seguimiento clínico y analítico.

En general, a continuación se resumen las directrices para el uso de diuréticos en la mayoría de las condiciones:

- Utilizar la dosis mínima eficaz.
- Usarlos durante el tiempo que sea necesario.

- Controlar regularmente los efectos adversos.
- Emplearlos solo para las indicaciones apropiadas.

En cuanto al último punto, el uso de diuréticos por parte de Joanne con fines estéticos o de control de peso es claramente inadecuado.

Principios de la terapia de reposición de líquidos y electrolitos

Los pasos clave para corregir una alteración en la composición de líquidos y electrolitos corporales son:

1. Cese o reversión de la alteración causante.
2. Reposición de los déficits estimados.
3. Provisión de las necesidades de mantenimiento en curso.

Cuando el problema clínico dominante está relacionado con un volumen sanguíneo en circulación inadecuado, el objetivo principal es restablecer la circulación mediante la administración de líquido que se mantendrá preferentemente en el compartimento en circulación del LEC, es decir, el plasma.

Existen tres tipos básicos de líquido de sustitución para uso clínico:

- Soluciones azucaradas sin electrolitos (p. ej., 5% de D-glucosa en agua).
- Soluciones isotónicas de sales de sodio (p. ej., cloruro de sodio al 0,9%, que es 150 mM de NaCl, solución salina normal o anillos de lactato).
- Soluciones salinas isotónicas que contienen macromoléculas coloides (p. ej., gelatinas semisintéticas o albúmina concentrada). Sin embargo, se ha demostrado que las gelatinas semisintéticas aumentan el riesgo de lesión renal aguda y anafilaxia, por lo que su uso es limitado en la actualidad.

La eficacia de cada una de estas soluciones para restablecer el volumen en circulación puede deducirse consultando la [figura 2.3](#). Utilizando los primeros principios, considerando 1 l de cada solución infundida en una vena, la distribución aproximada del volumen sería la siguiente:

- La solución de dextrosa al 5% se distribuiría aproximadamente igual que el agua corporal total, dado que la glucosa es absorbida libremente por la mayoría de los tejidos celulares. Esto daría lugar a una expansión mínima del volumen de sangre en circulación, ya que todo el plasma y el volumen de eritrocitos es solo alrededor del 12,5% del agua corporal total.
- Un litro de solución salina normal o de anillos de lactato quedaría confinado en gran parte en el LEC, pero de este, solo un 20% permanecería en el plasma y el resto pasaría al compartimento del LIS.
- Un litro de solución que contenga coloides se retendría en gran medida en el compartimento plasmático, ya que el efecto oncótico de la macromolécula coloide serviría para retener el líquido añadido dentro de la barrera endotelial capilar.

Caso 2.1

Líquidos corporales y función de las nefronas: 4

Tratamiento

Los médicos que atendían a Joanne consideraron que la circulación estaba muy afectada por el uso prolongado de diuréticos y que un período de terapia intravenosa sería la forma más eficaz de restablecer la circulación y los niveles de potasio. Fue ingresada en el hospital y se suspendieron los diuréticos. Se le administró 1 l de solución salina normal por vía intravenosa cada 12 h durante 48 h, con 30 mmol de cloruro potásico añadido a cada litro.

Sus síntomas se resolvieron rápidamente y la bioquímica plasmática se normalizó. Recibió asesoramiento sobre la importancia de abstenerse de seguir tomando diuréticos y se le dio apoyo y consejo sobre sus problemas subjetivos de peso e hinchazón. Su médico de cabecera se ocupó del seguimiento de estos asuntos.

La urgencia de la reposición de líquidos y la elección del líquido utilizado dependen de las circunstancias clínicas, incluida la velocidad de desarrollo y la naturaleza del déficit, evaluadas mediante parámetros clínicos y bioquímicos. Muchos casos de deficiencia leve o crónica de líquidos y electrolitos pueden corregirse con medidas sencillas que implican el cese de la alteración causante y la reposición oral de los líquidos y electrolitos cuya deficiencia se haya detectado. En situaciones más agudas o graves, será necesaria una terapia intravenosa. En cualquiera de los dos casos, también hay que prestar atención a prevenir la reaparición de la perturbación causante (v. [caso 2.1: 4](#)).

Resumen

1. Los cambios en el estado de volumen están relacionados con los cambios en el sodio corporal total.
2. La capacidad de evaluar el "estado de hidratación" de un paciente puede ser difícil, pero es importante para la práctica.
3. La nefrona se encarga de ajustar el volumen y la composición del ultrafiltrado para mantener la homeostasis del volumen y la composición de la sangre.
4. El transporte de sodio es crucial en este proceso y se produce a través de diferentes mecanismos en cada uno de los segmentos de la nefrona.
5. La regulación del transporte de sodio es compleja y se produce a través de mecanismos neurohumorales (el más importante es el sistema renina-angiotensina) y hemodinámicos.
6. Los diuréticos se utilizan para alterar los procesos de transporte de sodio y aumentar así la excreción de sodio y agua.
7. Es importante comprender los efectos secundarios de los diuréticos, que pueden predecirse en gran medida conociendo los procesos de transporte nefronal que tienen lugar en cada segmento de la nefrona.

Habilidades clínicas 2.1 - Evaluación de la hidratación

A menudo oímos que los pacientes están "sobrecargados" o "deshidratados", pero ¿cómo se determina esto? Ambos son diagnósticos clínicos que requieren una evaluación cuidadosa del paciente. Los análisis de sangre no suelen ser útiles, y los pacientes pueden estar clínicamente deshidratados y sobrecargados de líquidos mucho antes de que los análisis de sangre sean anómalos, tal es la capacidad del organismo para mantener la composición de sus líquidos.

En primer lugar, se puede preguntar "¿tiene sed?". Mire las mucosas. ¿La boca está seca? ¿La lengua está seca? Compruebe si el paciente ha estado recibiendo oxígeno, lo que puede afectar a su hidratación oral. Ahora, mire los tejidos blandos. ¿Los ojos están hundidos en las órbitas? Se trata de un signo tardío y es más frecuente en los niños. A continuación, pellizque suavemente un pliegue cutáneo sobre el dorso de la mano en un lado. ¿Los tejidos se retraen y recuperan su forma normal, o el pliegue cutáneo permanece pinzado? Si sucede esto último, se trata de una pérdida de turgencia de la piel y el paciente puede estar deshidratado, o puede deberse a edad avanzada.

Compruebe el pulso venoso yugular. Es posible que ya sepa cómo hacerlo si ha estudiado el sistema cardiovascular. Siente al paciente a 45° y gire suavemente la cabeza hacia la izquierda. Mira el lado derecho del cuello. ¿Las venas del cuello son visibles y están distendidas? ¿Puede verse la pulsación venosa? Si es así, mida la altura del punto más alto por encima del ángulo esternal donde se observa la pulsación, pero asegúrese de que no está viendo simplemente una pulsación carotídea prominente. El pulso venoso yugular es trifásico y tiene un aspecto bastante diferente.

Mire los tobillos. ¿Hay edema con fovea? Se obtiene presionando suavemente con el pulgar en los tejidos blandos de la tibia, justo por encima del tobillo. Si queda una hendidura, se trata de un edema con fovea. En algunos casos, también puede observarse sobre el sacro.

Escuche las bases pulmonares. Si el paciente presenta sobrecarga de líquidos, pueden oírse crepitantes basales bilaterales.

Por último, compruebe la diuresis y el peso. Puede ser útil realizar un seguimiento a lo largo del tiempo para evaluar el estado de los líquidos y la respuesta al tratamiento.

Caso práctico de autoevaluación

Una mujer de 43 años es remitida a la consulta para un análisis de electrolitos en una evaluación adicional. Recientemente acudió a su médico de familia quejándose de debilidad y cansancio, y un control bioquímico rutinario reveló un nivel bajo de potasio plasmático (2,6 mmol/l*). En el pasado se encontraba generalmente bien, aunque siempre propensa a marearse, especialmente cuando hacía calor. Recientemente ha experimentado debilidad en el uso prolongado de las extremidades superiores, como cuando tiende la ropa. No toma medicamentos regularmente y niega irregularidades en la función intestinal.

La exploración física muestra a una mujer de aspecto cansado con debilidad leve que afecta especialmente a los músculos proximales de brazos y piernas. Parece tener xerostomía, aunque no presenta signos de xerodermia. La presión venosa yugular no es visible, con la paciente reclinada a 45°. La presión arterial es de 105/70 mmHg tumbada y de 90/65 mmHg de pie, y la frecuencia del pulso es de 100 latidos/min en ambas posiciones.

En el momento de la evaluación en la clínica de referencia, presenta el siguiente perfil bioquímico:

Sodio 131 mmol/l*
Potasio 2,6 mmol/l*
Cloruro 96 mmol/l*
Bicarbonato 33 mmol/l*

Urea 9,2 mmol/l*
Creatinina 110 µmol/l

Electrolitos en orina (muestra "puntual"):

Sodio 48 mmol/l
Potasio 26 mmol/l

Después de estudiar este capítulo, debería ser capaz de responder a las siguientes preguntas:

- En esta paciente, la excreción de calcio en orina resultó ser muy baja. ¿En qué segmento de la nefrona predeciría que existe un defecto funcional heredado o adquirido?
 - Túbulo distal temprano
 - Túbulo proximal
 - Rama ascendente del asa de Henle
 - Rama descendente del asa de Henle
 - Túbulo colector cortical
- Si este hecho estuviera relacionado con el uso de diuréticos, ¿cuál sería el diurético más probable?
 - Diuréticos de asa
 - Inhibidor de SGLT2
 - Diurético tiacídico
 - Espironolactona
 - Inhibidor de la anhidrasa carbónica

*Valores fuera del intervalo normal; véase el apéndice.

Respuestas del caso práctico de autoevaluación

R1. Túbulo distal temprano

El cuadro clínico inicial es coherente con la inhibición de la rama ascendente del asa de Henle o el túbulo distal temprano. Los resultados de hipopotasemia, alcalosis y Na/K urinario elevado podrían ser compatibles con cualquiera de las dos localiza-

ciones. Sin embargo, la baja excreción urinaria de calcio sugiere una inhibición del túbulo distal temprano.

R2. Diurético tiacídico

Los diuréticos tiacídicos inhiben el cotransportador Na-Cl en el túbulo distal temprano.

Propiedad de Elsevier
Prohibido su reproducción y venta