

SERIE  
LANGE  
DE FISIOLÓGÍA

# Fisiología renal de Vander

- Preguntas y respuestas de estudio para cada capítulo
- Ejemplos e ilustraciones clínicos
- Auxiliar de repaso para el USMLE



Douglas C. Eaton  
John P. Pooler

Sexta  
edición

LANGE

**Fisiología renal  
de Vander \_ \_ \_ \_ \_**

# Fisiología renal de Vander

**Sexta edición**

**Douglas C. Eaton, PhD**

*Distinguished Professor of Physiology  
and Professor of Pediatrics  
Emory University School of Medicine  
Atlanta, Georgia*

**John P. Pooler, PhD**

*Associate Professor of Physiology  
Emory University School of Medicine  
Atlanta, Georgia*

Traducción:

*Dr. Santiago Sapiña Renard*



LIBRO DE  
CORTESÍA



CENTRO DE  
DISTRIBUCIÓN  
MÉXICO

MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA  
LISBOA • MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO  
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI  
SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

*Director editorial:* Alejandro Bravo Valdez  
*Editor sponsor:* Javier de León Fraga  
*Supervisor de edición:* Héctor Planas González  
*Supervisora de producción:* Olga A. Sánchez Navarrete

### Nota

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El(los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentosa sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Se recomienda recurrir a otras fuentes de datos y sobre todo consultar la parte informativa adjunta a cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración; esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente.

## FISIOLOGÍA RENAL DE VANDER

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra, por cualquier medio, sin autorización escrita del autor.



**McGraw-Hill**  
**Interamericana**

DERECHOS RESERVADOS © 2006, respecto a la primera edición en español por McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

A subsidiary of *The McGraw-Hill Companies, Inc.*

Punta Santa Fe  
Prolongación Paseo de la Reforma 1015  
Torre A, Piso 17, Colonia Desarrollo Santa Fe,  
Delegación Álvaro Obregón  
C.P. 01376, México, D.F.  
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 736

ISBN-10:970-10-5641-8

ISBN-13:978-970-10-5641-7

Translated from the sixth edition of *Vander's Renal Physiology*

by Douglas C. Eaton and John P. Pooler

Copyright © 2004, by The McGraw-Hill Companies, Inc.

All rights reserved

ISBN 0-07-1135728-9

2345678901

Impreso en México

09875432106

Printed in México

Esta publicación se terminó de imprimir durante el mes de Febrero de 2007,  
en los talleres de Impresiones Precisas Alfer, S.A. de C.V.  
Calle 2 No 103 Col. Leyes de Reforma Iztapalapa, C. R 09310 México, D.F.

*A todos nuestros estudiantes*

# Contenido

<b>Prefacio</b>	<b>ix</b>
<b>Capítulo 1 Funciones renales, anatomía y procesos básicos</b>	<b>1</b>
Funciones /	2
Anatomía de los riñones y el sistema urinario /	4
Nefrona /	5
Riego sanguíneo de las nefronas /	12
Procesos renales básicos /	16
<b>Capítulo 2 Flujo sanguíneo renal y filtración glomerular</b>	<b>24</b>
Filtración glomerular y flujo sanguíneo renal /	25
Flujo, resistencia y presión en los riñones /	25
Filtración glomerular /	26
Autorregulación /	33
<b>Capítulo 3 Depuración</b>	<b>37</b>
Unidades de depuración /	38
Concentraciones plasmáticas de creatinina y urea como indicadores de cambios de la TFG /	42
<b>Capítulo 4 Mecanismos básicos de transporte</b>	<b>46</b>
Cruce de las barreras epiteliales /	47
Endocitosis y transcitosis mediadas por receptores /	51
Mecanismos de transporte en la resorción /	53
<b>Capítulo 5 Control renal de las sustancias orgánicas</b>	<b>60</b>
Resorción próxima! activa de nutrientes orgánicos (p. ej., glucosa, aminoácidos) /	61
Proteínas y péptidos /	63
Secreción proximal activa de aniones orgánicos /	64
Secreción proximal activa de cationes orgánicos /	66
Dependencia del pH de la resorción o la secreción pasivas /	66
Urea /	68
<b>Capítulo 6 Procesos renales básicos de sodio, cloruro y agua</b>	<b>73</b>
Revisión general /	74
Segmentos tubulares individuales /	79
Concentración urinaria: gradiente osmótico medular /	90

<b>Capítulo 7</b>	<b>Control de la excreción de sodio y agua: regulación del volumen y la osmolalidad plasmáticos, y control renal de la presión arterial sistémica</b>	<b>97</b>
	Regulación de la presión arterial / 98	
	Contribución del riñón a la regulación a largo plazo de la presión arterial / 104	Control
	del equilibrio de sodio / 116	Control
	de la excreción de agua / 122	
<b>Capítulo 8</b>	<b>Regulación renal del equilibrio de potasio</b>	<b>134</b>
	Regulación del potasio entre los compartimientos intracelular y extracelular / 135	
	Regulación renal del potasio / 136	
<b>Capítulo 9</b>	<b>Regulación del equilibrio de iones de hidrógeno</b>	<b>150</b>
	Guías de referencia para estudiar la biología acidobásica / 151	
	Regulación renal de ácidos y bases / 157	
	Excreción renal de ácidos y bases / 161	
	Excreción de iones de hidrógeno sobre amortiguadores urinarios / 163	
	Fosfato y ácidos orgánicos como amortiguadores / 165	
	Excreción de iones de hidrógeno enlazados con amonio / 166	
	Cuantificación de la excreción acidobásica renal / 167	
	Regulación del procesamiento renal de ácidos y bases / 170	
	Regulación renal del metabolismo de la glutamina y la excreción de $\text{NH}_4^+$ / 171	
	Soluciones intravenosas: solución de Ringer con lactato / 172	
	Categorías específicas de trastornos acidobásicos / 173	
	Respuesta renal a la acidosis y la alcalosis metabólicas / 174	
	Factores que ocasionan que los riñones generen o mantengan un estado de alcalosis metabólica / 175	
<b>Capítulo 10</b>	<b>Regulación del equilibrio de calcio y fosfato</b>	<b>180</b>
	Sitios efectores para el equilibrio del calcio / 182	
	Control hormonal de los sitios efecto res / 185	
	Revisión general de la regulación del fosfato / 189	
	<b>Respuestas a las preguntas de estudio</b>	<b>193</b>
	<b>Apéndice A</b>	<b>201</b>
	<b>Apéndice B</b>	<b>203</b>
	<b>Índice alfabético</b>	<b>205</b>

# Prefacio

En esta nueva edición de la obra clásica de fisiología renal que escribió Arthur Vander, los autores se propusieron alcanzar diversos objetivos. El primero fue hacer el texto lo más legible que se pudiera al proseguir con el estilo personal del doctor Vander. En la estructura de la obra se incorporaron cambios y adiciones que reflejan los nuevos conocimientos de la función renal.

El segundo consistió en presentar de la manera más explícita posible las interrelaciones entre la presión arterial y la función renal, mediante descripciones de las formas en que la presión arterial genera señales que modifican la excreción renal de sodio y agua, y el modo en que la excreción renal, al regular el volumen de líquido extracelular del cuerpo, ajusta en última instancia la presión arterial. Como éste es un tópico muy complejo, fue necesario extender la descripción del texto más allá de los fenómenos de naturaleza estrictamente renal.

El tercer objetivo principal fue explotar la extensa experiencia de enseñanza de los autores para explicar con claridad algunos de los conceptos que los estudiantes suelen encontrar difíciles de entender. No obstante, las limitaciones de los conocimientos actuales impiden aclarar todas las confusiones existentes, en específico en los sucesos de señalamiento que regulan la función renal, campo en el que se esperan progresos adicionales y nueva introspección proporcionados por la comunidad de investigación biomédica.



Para orientar la lectura e impedir que los estudiantes se sientan obstaculizados por los detalles, se añadieron conceptos clave al final de cada capítulo. Esta característica también pone de relieve los aspectos principales a todo lo largo de la obra y permite revisarla con facilidad y rapidez. Cabe esperar que estos conceptos clave, junto con los objetivos de aprendizaje, se conviertan en instrumentos eficaces para la enseñanza de la fisiología renal.

# Funciones renales, anatomía y procesos básicos

1

## OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende las diferentes funciones que desempeñan los riñones en la conservación de la salud.*

- ▶ Señala las siete funciones principales de los riñones.
- ▶ Define el concepto de balance o equilibrio.

*El estudiante comprende la constitución estructural de los riñones, su riego sanguíneo y la relación entre los principales componentes funcionales.*

- ▶ Define las estructuras macroscópicas y sus interrelaciones: pelvis o pelvicilla renal, cálices, pirámides renales, médula renal (zonas interna y externa), corteza renal y papilas.
- ▶ Define los componentes de la nefrona y sus interrelaciones: corpúsculo renal, glomérulo, nefrona y sistema del conducto colector.
- ▶ Hace un esquema de las relaciones entre glomérulo, capsula de Bowman y túbulo proximal.
- ▶ Describe las tres capas que separan la luz de los capilares glomerulares y el espacio de Bowman; define los podocitos, los pedicelos y los diafragmas de hendidura.
- ▶ Define las células glomerulares mesangiales y señala sus funciones y localización dentro del glomérulo.
- ▶ Lista los segmentos tubulares individuales en orden; menciona los segmentos que constituyen el túbulo proximal, el asa de Henle y el sistema del conducto colector; define las células principales y las células intercaladas.
- ▶ Menciona en orden los vasos por los que la sangre fluye desde la arteria renal hasta la vena homónima; compara el riego sanguíneo que va hacia la corteza renal y el que se dirige a la médula renal; define los vasos rectos y los haces vasculares.
- ▶ Describe en términos generales las diferencias entre las nefronas corticales superficiales, corticales medias y yuxtaglomerulares.
- ▶ Define el aparato yuxtaglomerular describe sus tres tipos de células, así como la función de las células granulosas.

*El estudiante comprende la manera en que ambos riñones manejan las sustancias para lograr el equilibrio de cada una de ellas.*

- ▶ Define los procesos renales básicos: filtración glomerular, resorción tubular y secreción tubular.
- ▶ Define el metabolismo renal de una sustancia y ofrece ejemplos.

Los riñones efectúan una gran variedad de funciones para el cuerpo, la mayor parte de las cuales es esencial para la vida. Algunas de las funciones del riñón tienen relaciones lógicas obvias e interconectadas por necesidad. Otras parecen del todo independientes. Casi todas comprenden equilibrar la excreción de sustancias desde el cuerpo con el ingreso de éstas al mismo (es decir, establecer el balance entre ingestión y excreción).

## FUNCIONES

Un concepto muy en boga consiste en que el riñón es un órgano que se encarga de manera primordial de la remoción de desechos metabólicos del cuerpo. Aunque sin duda ésta es una de las funciones renales, otras podrían ser aun más importantes.

### Función 1: regulación de los equilibrios hídrico y electrolítico



El concepto de equilibrio o balance establece que el cuerpo humano se encuentra *equilibrado* o *balanceado* con respecto a una sustancia específica cuando las cantidades de la misma que entran son iguales a las que salen. Cualquier diferencia entre la ingestión y la excreción de dicha sustancia aumenta o disminuye la cantidad que el cuerpo contiene de ella. La ingestión de agua y electrolitos de un individuo es en extremo variable y a veces es impulsada sólo en respuesta a las necesidades corporales. Aunque el individuo bebe agua cuando tiene sed, lo hace en una cantidad mucho mayor porque ésta es un componente de bebidas que se ingieren por motivos distintos a la hidratación. También consume alimentos a fin de obtener energía, pero éstos suelen contener grandes cantidades de agua. Los riñones reaccionan mediante la variación del contenido de agua de la orina, con lo que conservan el balance de ésta (es decir, un contenido corporal total constante de agua). Minerales como el sodio, el potasio, el magnesio y otros más forman parte de los alimentos, y suelen encontrarse en ellos en cantidades que exceden en gran medida las necesidades del organismo. Como sucede con el agua, los riñones excretan los minerales a tasas muy variables que, de manera agregada, igualan las cantidades que entran en el cuerpo. Una de las actividades asombrosas del riñón es su capacidad para regular el contenido corporal de cada uno de estos minerales de modo independiente (es decir, el individuo puede encontrarse bajo una dieta alta en sodio y baja en potasio o baja en sodio y alta en potasio, y en estas condiciones los riñones ajustan la excreción de cada una de estas sustancias del modo apropiado<sup>1</sup>).

### Función 2: excreción de los desechos metabólicos

El cuerpo forma de modo constante productos terminales de los procesos metabólicos. En la mayor parte de los casos esos productos metabólicos carecen de función y son dañinos

---

<sup>1</sup> Un aspecto en el que debe insistirse, y que suele causar confusiones, consiste en que cuando el cuerpo contiene una cantidad en extremo alta o baja de una sustancia en relación con la concentración normal, la situación no implica que se esté fuera de balance o equilibrio de manera perpetua. Para incrementar el nivel de una sustancia en el cuerpo debe encontrarse en balance positivo de manera transitoria. Sin embargo, una vez que dicho contenido alcanza un valor constante con ingestión y excreción de nuevo iguales, se vuelve una vez más al equilibrio. Considérese el caso de la urea, sustancia que el hígado sintetiza de manera continua. En condiciones normales los riñones excretan urea a la misma tasa en que la sintetiza el cuerpo. El ser humano se encuentra normalmente *en equilibrio* con respecto a la urea. Si los riñones experimentan daño, la excreción de urea por estos órganos disminuye en forma transitoria y ésta se acumula en el organismo. Las concentraciones más elevadas de urea en la sangre restablecen la excreción renal de este metabolito a su valor normal a pesar de los riñones lesionados, por lo que el balance o equilibrio se recupera aunque las concentraciones corporales se mantengan elevadas. Lo mismo se aplica en el caso de sustancias más complejas, como ácidos y bases. Cuando un sujeto desarrolla acidosis metabólica, la entrada de ácidos en el organismo excede la salida de los mismos. Esto conduce a una acumulación de ácidos que a su vez estimula su excreción renal. Pronto la excreción iguala la ingestión del cuerpo (éste se encuentra de nuevo en equilibrio), pero su contenido de ácido es elevado.

a concentraciones altas. Algunos de estos productos de desecho son urea (derivada de las proteínas), ácido úrico (de los ácidos nucleicos), creatinina (de la creatina muscular), productos finales del desdoblamiento de la hemoglobina (que confieren gran parte de su color a la orina) y metabolitos de las hormonas, entre otros muchos.

### **Función 3: excreción de sustancias bioactivas (hormonas y múltiples sustancias extrañas, en especial fármacos) que afectan la función corporal**

Los médicos deben tener en mente la forma en que los riñones excretan diversos fármacos a fin de prescribir las dosis que permitan obtener concentraciones corporales adecuadas. Las hormonas contenidas en la sangre se eliminan de diversas maneras, sobre todo en el hígado, pero otras lo hacen en paralelo mediante procesos renales.

### **Función 4: regulación de la presión arterial**



Aunque muchas personas se percatan al menos de modo vago de que los riñones excretan sustancias de desecho como la urea (de aquí el nombre orina) y sales, pocas conocen con claridad la función crucial de estos órganos para controlar la presión arterial. Ésta depende en última instancia del volumen sanguíneo, y la conservación renal del balance del agua y el sodio es la que se encarga de la regulación del volumen sanguíneo. De este modo, mediante el control del volumen, los riñones participan en la regulación de la presión sanguínea. También participan en esta última función mediante la generación de sustancias vasoactivas que regulan la actividad del músculo liso en los vasos periféricos.

### **Función 5: regulación de la producción de eritrocitos**

La eritropoyetina es una hormona peptídica que participa en el control de la producción de eritrocitos por la médula ósea. Sus fuentes principales son los riñones, aunque el hígado también secreta cantidades pequeñas. Las células renales que la secretan constituyen un grupo particular en el intersticio. El estímulo para su secreción es una reducción de la presión parcial de oxígeno en el tejido renal, como sucede, por ejemplo, en casos de anemia, hipoxia arterial y flujo sanguíneo renal insuficiente. La eritropoyetina estimula la médula ósea para que incremente su producción de eritrocitos. La enfermedad renal puede tener como una de sus consecuencias reducción de la secreción de eritropoyetina y la disminución consecuente de la actividad de la médula ósea es un factor causal de importancia de la anemia que caracteriza la enfermedad renal crónica.

### **Función 6: regulación de la producción de vitamina D**

Cuando se piensa en la vitamina D suelen venir a la mente la luz del sol y los productos que se añaden a la leche. La síntesis *in vivo* de vitamina D comprende una serie de transformaciones bioquímicas, la última de las cuales ocurre en los riñones. De hecho la forma *activa* de la vitamina D (1,25-dihidroxitivitamina D<sub>3</sub>) se elabora en estos órganos y su tasa de producción la regulan hormonas que controlan el equilibrio del calcio y el fosfato.

### **Función 7: gluconeogénesis**

El sistema nervioso central del hombre es un consumidor obligado de glucosa sanguínea con independencia de si un momento antes se ingirieron rosquillas azucaradas o de que no se hayan tomado alimentos durante una semana. En todos los casos en los que la

ingestión de carbohidratos se suspende durante mucho más de 12 h, el cuerpo empieza a sintetizar nueva glucosa (el proceso de la gluconeogénesis) a partir de fuentes que no son carbohidratos (aminoácidos de las proteínas y glicerol de los triglicéridos). Casi toda la gluconeogénesis ocurre en el hígado, pero una fracción importante de ésta se produce también en los riñones, en particular durante el ayuno prolongado.

La mayor parte de lo que los riñones en realidad hacen para desempeñar las funciones antes mencionadas consiste en transportar agua y solutos entre la sangre que circula por ellos y las luces de los túbulos (nefronas y túbulos colectores, que constituyen la masa funcionante de estos órganos). La luz de la nefrona se halla fuera del cuerpo desde el punto de vista topológico y cualquier sustancia que se encuentre en ella y que no se transporte en sentido inverso hacia la sangre se excreta por último en la orina. Conforme la función renal se describa con más detalle se hará referencia constante a la estructura tubular y a los vasos circundantes. Por este motivo en la siguiente sección se presentan los aspectos esenciales de la anatomía renal necesarios para describir la función.

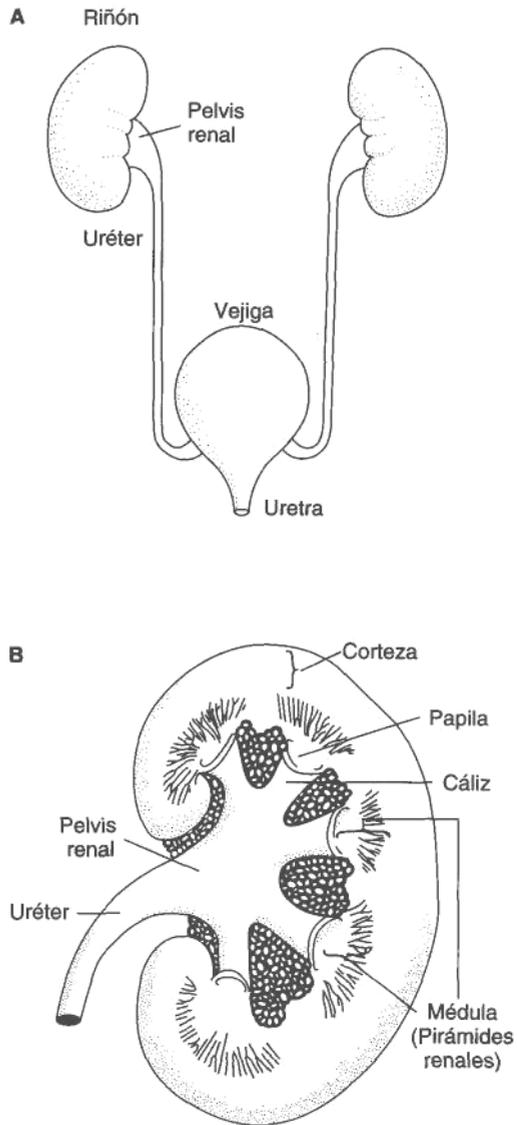
## ANATOMÍA DE LOS RIÑONES Y EL SISTEMA URINARIO

Los dos riñones se encuentran fuera de la cavidad peritoneal en contacto estrecho con la pared abdominal posterior, uno a cada lado de la columna vertebral. Cada uno de ellos es una estructura con forma de frijol. La superficie convexa o redondeada externa o lateral de cada riñón mira hacia el lado correspondiente del cuerpo y la superficie bidentada, llamada *hilio*, se dirige hacia la línea media o se orienta en sentido medial. Por cada hilio penetran una arteria renal, una vena renal, nervios y la porción ensanchada del uréter que se llama pelvis renal, y que en continuidad con éste se encarga de transportar la orina desde el riñón hacia la vejiga. La pelvis de cada uréter la forman cálices mayores, que a su vez están constituidos por cálices menores. Los cálices son estructuras en forma de copa o embudo que se ajustan a cada una de las porciones de tejido renal ahuecado en forma cónica subyacente que en conjunto se denominan *pirámides*. La punta de cada pirámide se llama *papila* y se proyecta hacia un cáliz menor. Los cálices actúan como recipientes colectores de la orina formada por el tejido renal en las pirámides. Estas últimas se distribuyen de manera radial alrededor del hilio, con las papilas apuntando hacia éste y las bases anchas de las pirámides mirando hacia las partes externa, superior y del fondo del órgano (desde la posición de las 12 hasta la de las 6 del reloj). Las pirámides constituyen la médula renal. Por encima de la médula se encuentra una corteza y la cubierta de tejido cortical sobre la superficie exterior del riñón es una cápsula delgada de tejido conjuntivo (fig. 1-1).

La masa tisular funcional tanto de la corteza como de la médula está formada sobre todo por túbulos (nefronas y túbulos colectores) y vasos sanguíneos (capilares y vasos de tipo capilar). Los túbulos y los vasos sanguíneos se encuentran entrelazados o en agrupamientos paralelos y en cualquiera de los casos siempre están muy cercanos entre sí. Entre los túbulos y los vasos sanguíneos se halla un *intersticio*, que comprende menos de 10% del volumen renal. El intersticio contiene células intersticiales diseminadas (fibroblastos y células de otras clases) que sintetizan una matriz extracelular de colágena, proteoglicanos y glucoproteínas.



La corteza y la médula tienen propiedades estructurales y funcionales muy distintas. Cuando se observan más de cerca se encuentra: 1) que la corteza tiene un aspecto muy granuloso, no perceptible en la médula, y 2) que cada pirámide medular puede dividirse en una zona externa (adyacente a la corteza) y una zona interna, que incluye la papila. Todas estas distinciones reflejan la distribución de los diversos túbulos y vasos sanguíneos.

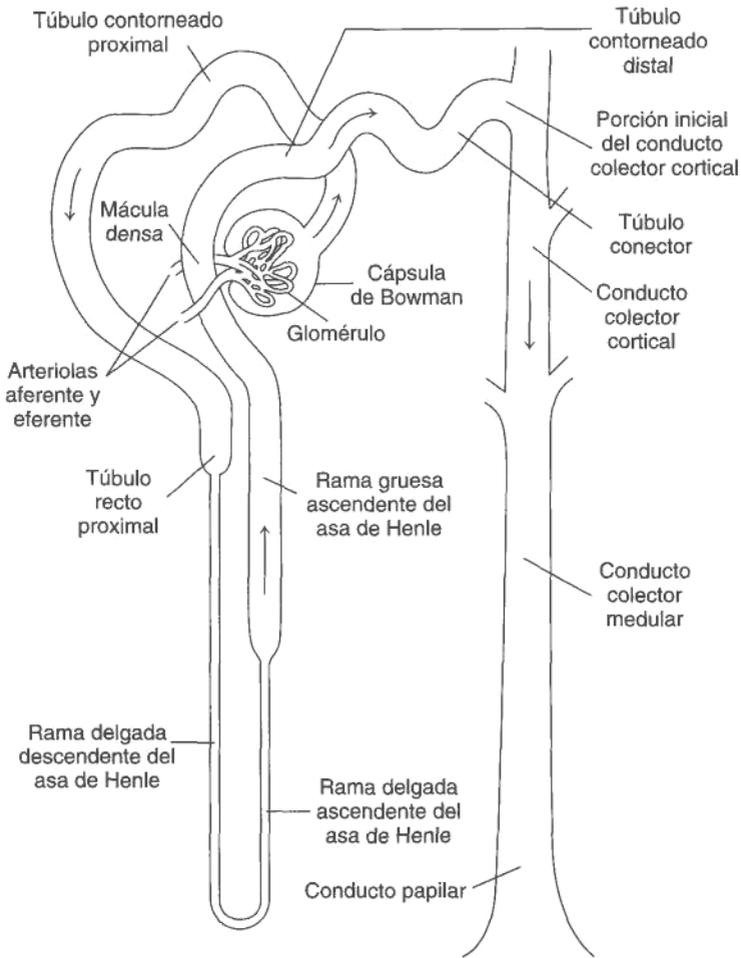


**Figura 1-1. A**, sistema urinario. La orina formada por el riñón se recolecta en la pelvis renal y luego fluye por el uréter hacia la vejiga, desde la que se elimina por la uretra. **B**, corte de un riñón humano. Se retiró la mitad de este órgano. Obsérvese que la estructura muestra diferencias regionales. La porción externa (corteza) contiene todos los glomérulos. Los conductos colectores forman una gran porción del interior del riñón (médula), lo que le confiere un aspecto listado o en bandas en forma de pirámides, que drenan en la pelvis renal. La papila es la porción interna de la médula.

## NEFRONA



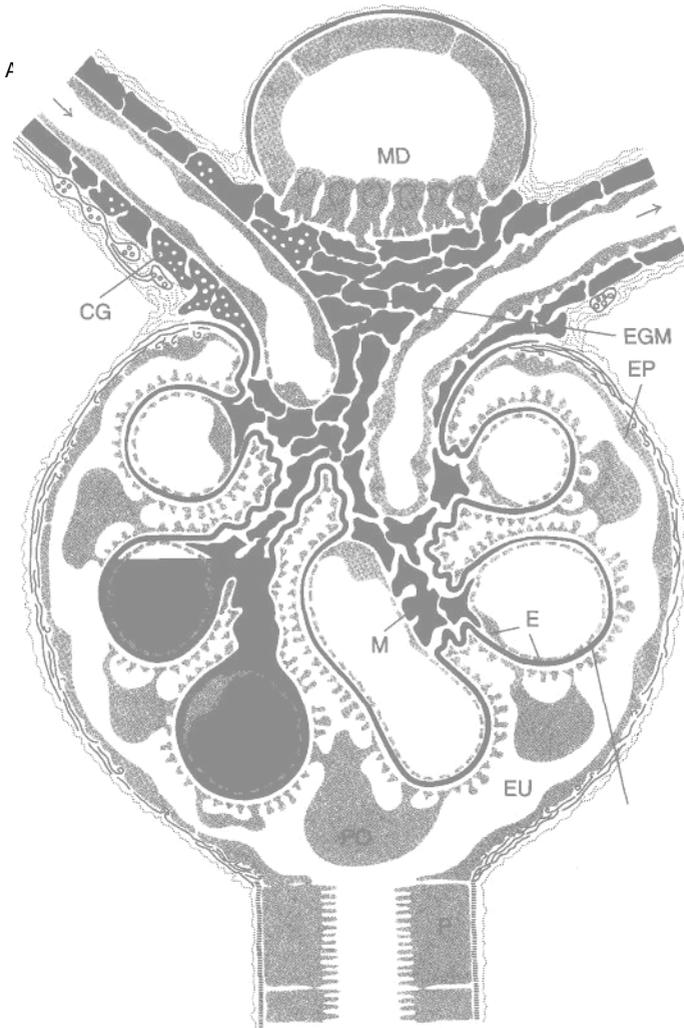
Cada riñón contiene cerca de un millón de *nefronas*; una de las cuales se ilustra de manera esquemática en la figura 1-2. Cada nefrona consta de un componente filtrador esférico, denominado *corpúsculo renal*, y un túbulo que se extiende desde este último. Se empezará por el corpúsculo renal, que es el encargado de la etapa inicial de la formación de orina: la separación, a partir del plasma, de un líquido filtrado libre de proteínas.



**Figura 1-2.** Relaciones de las partes que componen una nefrona de asa larga, que se "desenrolló" para exponerla con claridad (las longitudes relativas de los diferentes segmentos no se ilustran a escala). La combinación de glomérulo y cápsula de Bowman constituye el corpúsculo renal.

### Corpúsculo renal

El corpúsculo renal consiste en un mechón compacto de asas capilares interconectadas, el *glomérulo*, o capilares glomerulares, rodeado por una cápsula hueca: la cápsula de Bowman (fig. 1-3). La sangre entra y sale de la cápsula de Bowman por arteriolas que penetran la superficie de la cápsula a nivel del polo vascular. Existe un espacio lleno de líquido (espacio urinario o de Bowman) en el interior de la cápsula y es a este espacio hacia el que se filtra el líquido. En el lado contrario al polo vascular, la cápsula de



**Figura 1-3.** Esquema de un corte longitudinal a través de un glomérulo y su aparato yuxtaglomerular (YG). El aparato YG está constituido por células granulosas (CG), que secretan renina, mácula densa (MD) y células mesangiales extraglomerulares (EGM). E, endotelio de los capilares; AE, arteriola eferente; AA, arteriola aferente; EP, epitelio parietal (externo) del espacio de Bowman; PO, podocitos de la cápsula de Bowman; MBG, membrana basal glomerular. (Con autorización de Kriz W et al. En: Davidson AM, ed. *Proceedings of the 10th International Congress on Nephrology*, Vol 1, London: Balliere Tynhall; 1987.)

Bowman tiene una abertura que conduce hacia la primera porción del túbulo (véase fig. 1-3, parte inferior).

La barrera de filtración de la cápsula renal por la que todas las sustancias filtradas deben pasar está constituida por tres capas: el endotelio de los capilares glomerulares, una membrana basal bastante gruesa y una capa sencilla de células epiteliales unidas por sus lados (fig. 1-4). La primera capa, formada por las células endoteliales de los capilares, está perforada por muchos agujeros grandes ("ventanas"), que recuerdan el aspecto de



**Figura 1-4.** A, anatomía del glomérulo. B, corte transversal de las membranas glomerulares. EU, espacio "urinario" (de Bowman); E, pedicelos epiteliales; MBG, membranas básales glomerulares; End, endotelio capilar; Cap, luz del capilar. (Cortesía de HG Rennke. Publicada originalmente en Fed Proc 1977;36:2019; reimpresa con autorización.) C, micrografía electrónica de barrido de podocitos que cubren asas capilares glomerulares; la vista se obtuvo desde el interior del espacio de Bowman. La gran masa es un cuerpo celular. Obsérvese la marcada interdigitación de los pedicelos de los podocitos adyacentes y las hendiduras entre ellos. (Cortesía de C Tisher.)

una rebanada de queso suizo y es por completo permeable a todo lo que se encuentra en la sangre salvo los eritrocitos y las plaquetas. La membrana basal colocada de manera intermedia no es una membrana en el sentido de una bicapa membranosa lípida sino una redcilla acelular de tipo gel constituida por glucoproteínas y proteoglicanos que recuerda las esponjas que se utilizan en la cocina. Las células epiteliales que descansan sobre la membrana basal y miran hacia el espacio de Bowman se llaman *podocitos*. Son muy diferentes de las células aplanadas hasta cierto punto simples que revisten el exterior de esta cápsula. Los podocitos tienen una configuración extraordinaria en forma de pulpo. Pequeños "dedos", llamados *pedicelos* (o pies salientes), se extienden desde cada rama del podocito y se encuentran embebidos en la membrana basal. Los pedicelos de unos podocitos se interdigitan con los de los podocitos adyacentes. Los espacios entre los pedicelos adyacentes constituyen la vía por la que el filtrado, una vez que se desplaza a través de las células endoteliales y la membrana basal, transcurre para ingresar al espacio de Bowman. Los podocitos están revestidos por una capa gruesa de material extracelular, que ocluye de manera parcial las hendiduras, y existen proyecciones en extremo delgadas llamadas *diafragmas de hendidura* que unen a modo de puentes las hendiduras entre los pedicelos. Semejan la forma de escaleras minúsculas. Los pedicelos forman los lados de estas escaleras y los diafragmas de hendidura son los peldaños.

La importancia funcional de esta distribución anatómica consiste en que permite la filtración de grandes volúmenes de líquido de los capilares al espacio de Bowman, pero también en que restringe la filtración de grandes moléculas proteínicas del plasma como la albúmina.

Un tercer tipo de células —las células mesangiales— se halla en la parte central del glomérulo entre las asas capilares y al interior de éstas (véase fig. 1-3). Las células mesangiales glomerulares actúan como fagocitos y remueven de la membrana basal el material atrapado. También contienen grandes números de miofilamentos y pueden contraerse en respuesta a diversos estímulos de manera similar a la que se observa en las células de músculo liso vascular. La forma en que esta propiedad contráctil influye en la filtración que los corpúsculos renales efectúan se estudia en los capítulos 2 y 7.

## Túbulo

En toda su longitud el *túbulo* está constituido por una capa sencilla de células epiteliales que descansan sobre una membrana basal. {Nota: todas las capas de células epiteliales yacen sobre una membrana de esta clase.} Las características estructurales e inmuno-histoquímicas de estas células epiteliales varían de un segmento del túbulo al siguiente. Una característica en común es la presencia de uniones de intersticio apretadas entre células adyacentes que las sujetan físicamente entre sí (como la estructura de material plástico que conserva juntas los seis envases de diversas bebidas que se expenden en el comercio).

El cuadro 1-1 lista los nombres y la secuencia de los diversos segmentos tubulares, que se ilustran en las figuras 1-1 y 1-5. Fisiólogos y anatomistas agrupan en forma tradicional dos o más segmentos tubulares contiguos con propósitos de referencia, pero la terminología varía de manera considerable. El cuadro 1-1 presenta también la combinación de términos que se emplean en el texto.

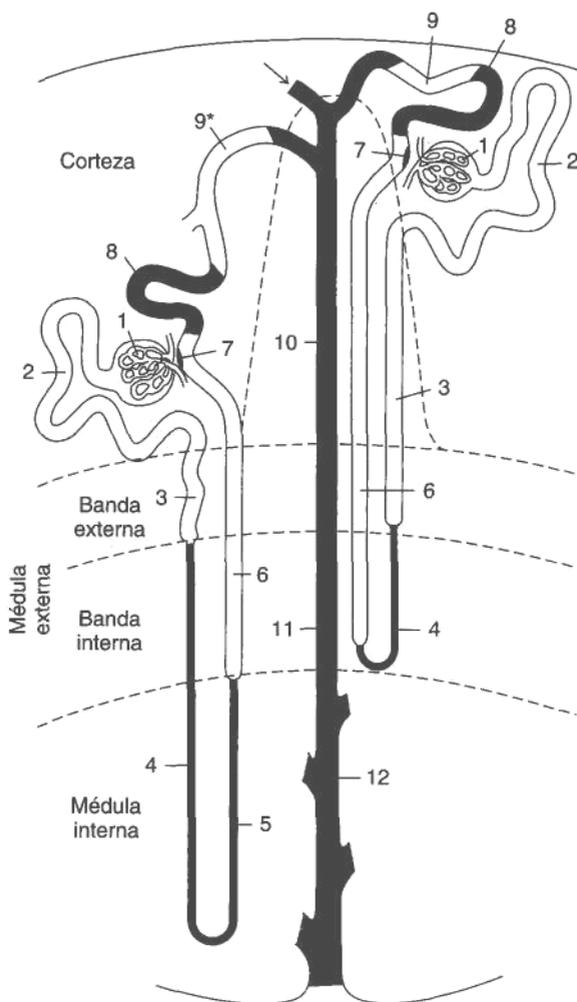
El *túbulo proximal*, que drena la cápsula de Bowman, consiste en un segmento enrollado —el túbulo contorneado proximal— seguido por un segmento recto —el túbulo recto proximal— que desciende hacia la médula en una trayectoria perpendicular en relación con la superficie del riñón.

**Cuadro 1-1.** Terminología de los segmentos tubulares

<b>Secuencia de los segmentos</b>	<b>Combinación de términos que se emplean en el texto</b>
Túbulo contorneado proximal Túbulo recto proximal	Túbulo proximal
Rama delgada descendente del asa de Henle Rama delgada ascendente del asa de Henle Rama gruesa ascendente del asa de Henle (contiene la mácula densa cerca de su extremo)	Asa de Henle
<b>Túbulo contorneado distal</b>	
Túbulo conector Conducto colector cortical Conducto colector medular externo Conducto colector medular interno (última porción del conducto papilar)	Sistema del conducto colector

El siguiente segmento, en el que el túbulo recto proximal vacía su contenido, es la *rama delgada descendente del asa de Henle* (o sólo rama delgada descendente). Ésta se encuentra en la médula y está rodeada por un ambiente intersticial muy distinto al que se identifica en la corteza. La rama delgada descendente termina en un asa con forma de horquilla y a continuación el túbulo empieza su ascenso en paralelo con la rama descendente. Las asas penetran a profundidades variables por el interior de la médula. En las asas largas (véase la descripción más adelante), el epitelio de la primera porción de esta rama ascendente se conserva delgado, aunque es distinto al de la rama descendente. Este segmento se denomina *rama delgada ascendente del asa de Henle* (o rama delgada ascendente en términos más simples) (véase fig. 1-5). Más allá de este segmento, en estas ramas largas el epitelio se engruesa y este siguiente segmento se conoce como *rama gruesa ascendente del asa de Henle* (o rama gruesa ascendente). Las asas cortas (véase descripción más adelante) no poseen una rama delgada ascendente y la rama gruesa ascendente se inicia en forma directa a partir del asa en horquilla (véase fig. 1-5). La rama gruesa ascendente sube de nuevo hacia la corteza. Cerca del final de cada rama gruesa ascendente el túbulo retorna hacia la cápsula de Bowman, en la que se originó, y transcurre directamente entre las arteriolas aferentes y eferentes conforme éstas entran y salen por el corpúsculo renal a nivel de su polo vascular (fig. 1-3). Las células de la rama gruesa ascendente que se hallan más cerca de la cápsula de Bowman (entre las arteriolas aferente y eferente) son células especializadas que en conjunto se conocen como *mácula densa*. Esta mácula marca el final de la rama gruesa ascendente y el principio del túbulo contorneado distal. A este último sigue el túbulo conector, que termina en el túbulo colector cortical, cuya primera porción se denomina túbulo colector inicial.

Cada una del millón de nefronas contenidas en cada riñón se encuentra separada por completo de las demás en su trayectoria a partir de la cápsula de Bowman, por el asa de Henle y hasta el túbulo colector inicial. Sin embargo, los túbulos conectores de diversas nefronas se fusionan para formar los túbulos colectores corticales y después cierto número de éstos se unen extremo contra extremo o lado contra lado para formar conductos colectores corticales de mayor tamaño. En seguida todos los túbulos colectores corticales corren hacia abajo para ingresar en la médula y se convierten en conductos colectores



**Figura 1-5.** Nomenclatura estándar de las estructuras del riñón (1988 *Commission of the International Union of Physiological Sciences*). Se muestran una nefrona de asa corta y una de asa larga (yuxtamedular), junto con el sistema colector (no ilustrado a escala). Un rayo medular cortical —la parte de la corteza que contiene los túbulos rectos proximales, las ramas corticales gruesas ascendentes y los conductos colectores corticales— se delineó mediante una raya entrecortada. 1, corpúsculo renal (cápsula de Bowman y glomérulo); 2, túbulo contorneado proximal; 3, túbulo recto proximal; 4, rama delgada descendente; 5, rama delgada ascendente; 6, rama gruesa ascendente; 7, mácula densa (localizada dentro de la porción final de la rama gruesa ascendente); 8, túbulo contorneado distal; 9, túbulo conector; 9\*, túbulo conector de una nefrona yuxtaglomerular que se arquea hacia arriba para formar lo que se denomina arco o arcada (el riñón humano sólo posee unas cuantas formaciones de esta clase); 10, conducto colector cortical; 11, conducto colector medular externo; 12, conducto colector medular interno. (Con autorización de Kriz W, Bankir L *Am J Physiol* 1988;254LF:F1-F8.)

medulares externos e internos respectivamente. Estos últimos se fusionan para formar varios cientos de grandes conductos, cuyas últimas porciones se denominan *conductos colectores papilares*, y cada uno de ellos se vacía en un cáliz de la pelvis renal.

El camino que los líquidos que fluyen por el interior de la nefrona siguen principia siempre en la corteza (en la cápsula de Bowman), desciende hacia la médula (rama descendente del asa de Henle), vuelve a la corteza (rama gruesa ascendente del asa de Henle), pasa una vez más por el interior de la médula (túbulo colector medular) y termina en un cáliz renal. Cada cáliz renal se continúa por medio de la pelvícula con el uréter, que vacía su contenido en la vejiga, donde la orina se almacena en forma temporal y desde la que se elimina de manera intermitente. La orina no experimenta cambios ulteriores una vez que entra al cáliz. A partir de este sitio el resto del sistema urinario sirve sólo para conservar los gradientes osmótico y de solutos establecidos por el riñón.

Como se señaló antes, el epitelio tubular tiene en su totalidad el espesor de una célula nada más. Antes del túbulo contorneado distal, las células de cualquiera de los segmentos son homogéneas y específicas para dicho segmento. En este sentido, por ejemplo, la rama gruesa ascendente contiene sólo células propias de esta rama. No obstante, la mayor parte de los segmentos restantes contienen dos tipos celulares a partir de la segunda mitad del túbulo contorneado distal. Las células de un tipo constituyen la mayor parte de las contenidas en el segmento en cuestión, se consideran específicas para éste y reciben el nombre correspondiente: células del túbulo contorneado distal, células del túbulo conector y células del conducto colector; las últimas se conocen más a menudo como *células principales*. Intercaladas entre las células específicas de cada uno de estos tres segmentos se hallan células individuales del segundo tipo, llamadas *células intercaladas*. Para complicar aún más las cosas, se verá que en realidad existen varios tipos de células intercaladas; dos de ellas se denominan tipos A y B. (La última porción del conducto colector medular no contiene células principales ni células intercaladas, sino que está compuesta en su totalidad por un tipo diferente de células denominadas *células del conducto colector medular interno*.)

En este capítulo y en otras partes de la obra se recurre a diversos criterios simplificados: 1) no suele distinguirse entre las porciones contorneada y recta del túbulo proximal, y 2) como el funcionamiento de los túbulos conectores es semejante al del túbulo colector cortical, ambas clases se agrupan de manera tácita como túbulos colectores corticales.

## RIEGO SANGUÍNEO DE LAS NEFRONAS



La sangre ingresa a cada riñón por la arteria renal, que luego se divide en ramas cada vez más pequeñas: interlobares, arqueadas y por último radiales corticales (también llamadas arterias interlobulares). Conforme cada una de las arterias radiales corticales se proyecta hacia la superficie externa del riñón, nacen de ellas series de arterias aferentes paralelas en ángulos rectos (fig. 1-6), cada una de las cuales conduce la sangre hacia un glomérulo. Obsérvese que estas arterias y sus glomérulos se hallan sólo en la corteza, nunca en la médula.

En condiciones normales apenas cerca de 20% del plasma (y ninguno de los eritrocitos) que entra en el glomérulo se filtra desde éste hacia el interior de la cápsula de Bowman. ¿A dónde se dirige después el resto de la sangre? En casi todos los otros órganos, los capilares se recombinan para formar los inicios del sistema venoso, pero los capilares glomerulares más bien se recombinan para formar otro grupo de arteriolas llamadas arteriolas eferentes. Con base en lo anterior se concluye que la sangre abandona cada glomérulo a través de una sola arteriola eferente a nivel del polo vascular de la cápsula de

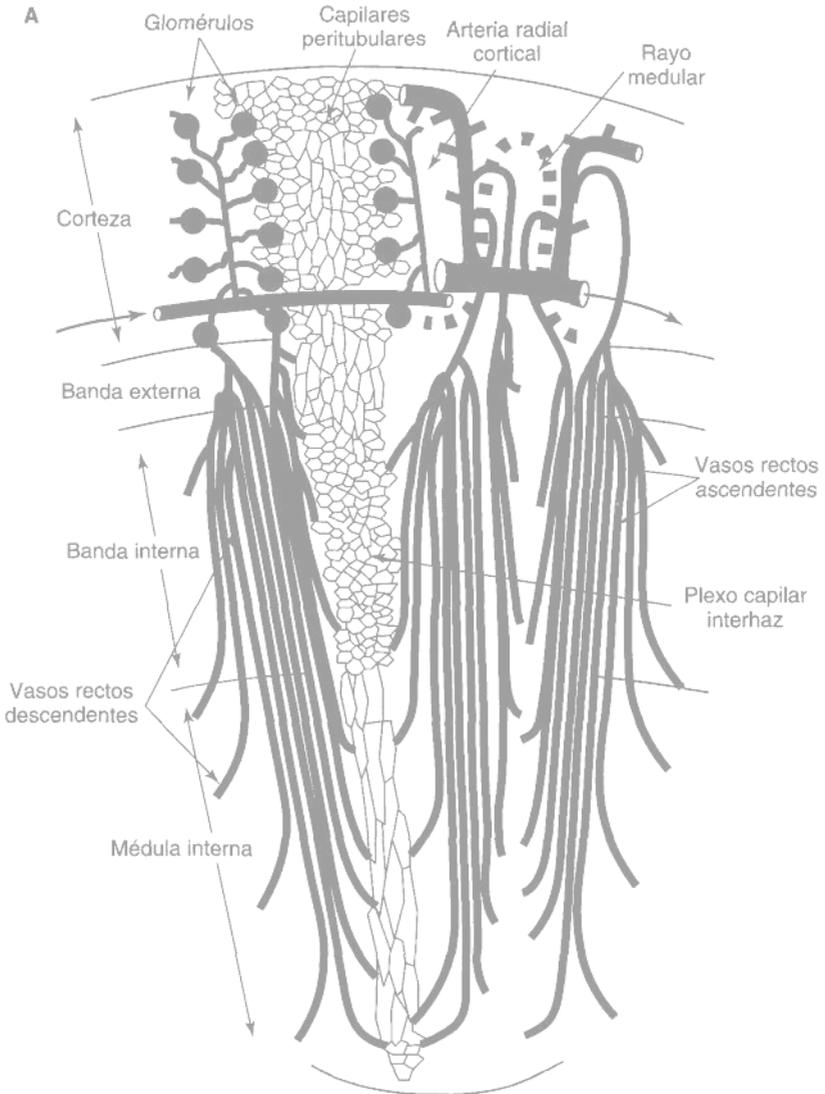
Bowman (véase fig. 1-3). La arteriola eferente se divide pronto en un segundo grupo de capilares (fig. 1-6). Éstos son los capilares peritubulares, que se distribuyen de manera profusa por toda la corteza. Luego los capilares peritubulares se reúnen entre sí para formar las venas por las que la sangre abandona los riñones.

Los elementos vasculares que riegan la médula difieren de los que lo hacen con la corteza (fig. 1-6). Desde muchos de los glomérulos yuxtamedulares (los que se encuentran justo por arriba del borde corticomedular) se extienden largas arteriolas eferentes hacia abajo en dirección a la parte más externa de la médula, donde se dividen muchas veces para formar haces de vasos paralelos que penetran en la profundidad medular. Éstos se llaman *vasos rectos* descendentes. Aunque el motivo aún es incierto, una pequeña fracción de los vasos rectos descendentes se ramifica desde las arterias radiales corticales antes de los glomérulos, no después. Los vasos rectos situados en el exterior de los haces vasculares emiten capilares que rodean las asas de Henle y los conductos colectores en la porción externa de la médula. Los vasos rectos más centrales emiten capilares en el interior de la médula renal. Los capilares de esta zona medular confluyen y se convierten en vasos rectos ascendentes que corren en relación íntima con los vasos rectos descendentes dentro de los haces vasculares. Las propiedades estructurales y funcionales de los vasos rectos son muy complejas. Los inicios de estos vasos son muy semejantes a los de las arteriolas puesto que contienen músculo liso en sus paredes, pero se vuelven cada vez más del tipo capilar conforme descienden. Los vasos rectos ascendentes cuentan con endotelio fenestrado similar al que se observa en los capilares glomerulares. Por tanto los vasos rectos, además de funcionar como conductos para la sangre, participan en el intercambio de agua y solutos entre el plasma y el intersticio. La distribución global de la sangre que fluye de manera paralela en sentidos descendente y ascendente tiene una gran importancia para la formación de orina concentrada (que se describe en el capítulo 6) porque esto hace que los constituyentes plasmáticos puedan intercambiarse entre los vasos descendentes y ascendentes.

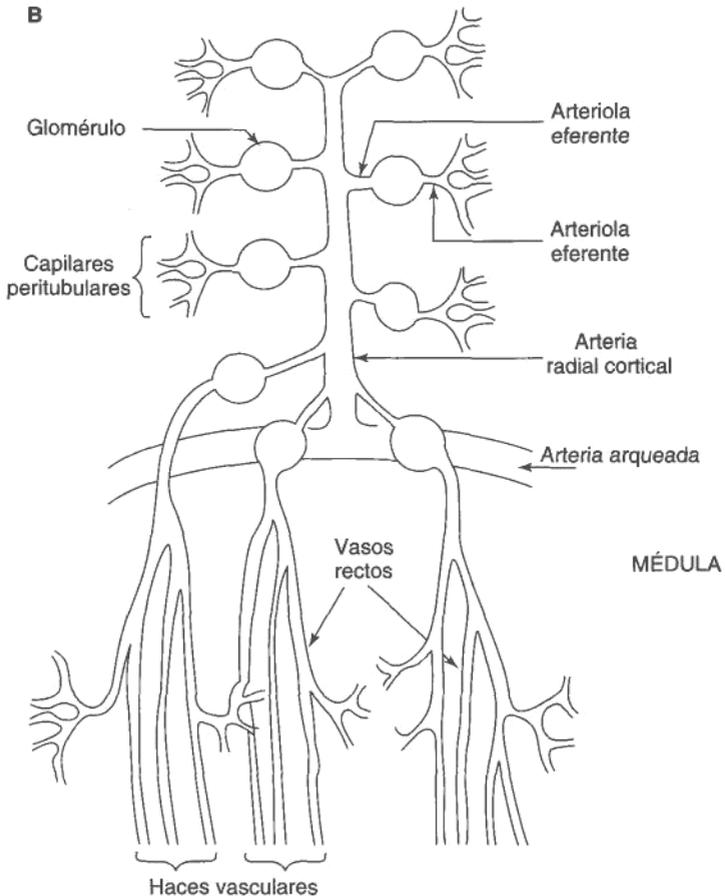
### **Categorías de nefronas**

Los diversos segmentos tubulares de la nefrona presentan diferencias regionales importantes. Todos los corpúsculos renales se encuentran en la corteza (lo que explica su aspecto granuloso) lo mismo que las porciones contorneadas de los túbulos proximales, las porciones corticales de las asas de Henle, los túbulos contorneados distales, los túbulos conectores y los conductos colectores corticales. La médula contiene las porciones medulares de las asas de Henle y los conductos colectores medulares.

Las nefronas se clasifican según las localizaciones de sus corpúsculos renales en la corteza (fig. 1-5): 1) en las nefronas corticales superficiales los corpúsculos renales se ubican dentro de 1 mm de distancia de la superficie capsular renal; 2) en el caso de las nefronas mediocorticales, los corpúsculos se hallan, como su nombre lo indica, en la porción media de la corteza, en sitios profundos en relación con las nefronas corticales superficiales pero por arriba de las 3) nefronas yuxtamedulares que, como ya se mencionó, tienen sus corpúsculos renales justo por arriba de la unión entre la corteza y la médula. Una distinción de primera importancia entre estas tres categorías de nefronas es la longitud de sus asas de Henle. Todas las nefronas corticales superficiales poseen asas cortas, lo que hace que su vuelta en horquilla se produzca por arriba de la unión entre las porciones externa e interna de la médula. Todas las nefronas yuxtamedulares tienen asas largas, que se extienden por la médula interna, a menudo hasta la punta de la papila. Las nefronas mediocorticales pueden tener asas cortas o largas. La longitud



**Figura 1-6.** Microcirculación renal. A, el riñón se divide en corteza y médula. La corteza contiene una red arterial, glomérulos, un plexo peritubular capilar denso y un sistema de drenaje venoso. No se ilustran las cápsulas de Bowman que rodean los glomérulos, desde las que salen de los túbulos contorneados proximales a nivel del polo urinario. La línea entrecortada separa un rayo medular del laberinto cortical. Una arteria arqueada (flecha) origina las arterias corticales radiales (interlobulares) de las que surgen las arteriolas aferentes en un ángulo que varía según la localización cortical. La sangre va hacia los capilares peritubulares de la corteza por los vasos eferentes desde los glomérulos superficiales. La sangre llega a la médula por los vasos eferentes provenientes de los glomérulos yuxtamedulares. Las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtglomerulares dan origen a los vasos rectos descendentes, en la banda externa de la médula externa. En la banda interna de la médula interna,



**Figura 1-6.** (Cont.) los vasos rectos y los vasos rectos ascendentes que vuelven desde la médula interna forman haces vasculares. Los vasos rectos descendentes provenientes del haz periférico alimentan el plexo capilar interhaz de la banda interna, en tanto que los de la parte central proveen sangre a los capilares de la médula interna. **B**, se ilustran con más detalle partes de los segmentos microcirculatorios de la corteza y la médula externa.

adicional del asa de Henle en las nefronas en las que ésta es larga se debe a la rama delgada descendente más prolongada y a la presencia de una rama ascendente delgada. Por último el inicio de la rama ascendente gruesa marca el borde entre las porciones externa e interna de la médula; en otras palabras, las ramas gruesas ascendentes se encuentran sólo en la corteza y la parte externa de la médula.

### Heterogeneidad de la nefrona

Como se señaló antes, existen más de dos millones de nefronas en los dos riñones humanos. Estas nefronas manifiestan diferencias significativas en cuanto a sus características

anatómicas, bioquímicas y funcionales además de las descritas en la sección previa. Sin embargo, por simplicidad en esta obra suelen ignorarse tales complejidades, muchas de las cuales aún no se dilucidan por completo.

## Aparato yuxtaglomerular

Con anterioridad se hizo referencia a la mácula densa, una porción de la parte terminal de la rama gruesa ascendente situada en un punto que, en la totalidad de las nefronas, confina el punto de este segmento en que se encuentran las arteriolas eferente y aferente en el polo vascular del corpúsculo renal en el que se originó el túbulo. Toda esta zona se conoce como aparato yuxtaglomerular (YG) (véase fig. 1-3). (El término *aparato yuxtaglomerular* no debe confundirse con el término *nefronyuxtamedular*.) Cada aparato YG está constituido por tres tipos de células: 1) células granulosas, que son células de músculo liso diferenciadas en las paredes de las arteriolas aferentes, 2) células mesangiales extraglomerulares y 3) células de la mácula densa, que son células epiteliales especializadas de la rama gruesa ascendente.

Las células granulosas (llamadas así porque poseen vesículas secretorias que en las imágenes de las micrografías de luz parecen tener granulos en su interior) son las que secretan la hormona renina, sustancia de importancia crucial para el control del funcionamiento renal y la presión arterial. Las células mesangiales extraglomerulares son semejantes desde el punto de vista morfológico a las células mesangiales glomerulares y se continúan con ellas, pero se hallan fuera de la cápsula de Bowman. Las células de la mácula densa son elementos detectores del contenido luminal de la nefrona justo al final de la rama gruesa ascendente y contribuyen al control de la tasa de filtración glomerular (TFG) y de la secreción de renina.

## Inervación renal

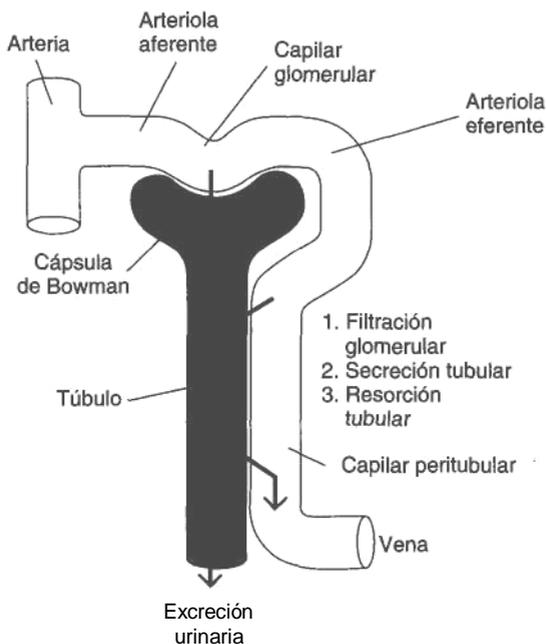
Los riñones reciben inervación neuronal simpática en abundancia. Las fibras de estas neuronas se distribuyen hacia las arteriolas aferentes y eferentes, el aparato YG y muchas porciones del túbulo. No cuentan con inervación parasimpática importante. Poseen algunas neuronas que contienen dopamina, pero sus funciones son inciertas.

## PROCESOS RENALES BÁSICOS

Los elementos funcionales del riñón son las nefronas y los túbulos colectores hacia los que éstas drenan su producto. La figura 1-7 ilustra el significado de las diversas palabras clave que se emplean en esta obra para describir cómo funcionan los riñones. Es esencial que todas las personas que estudian el riñón capten su significado con claridad.



**Filtración** es el proceso por el que el agua y los solutos de la sangre dejan el sistema vascular a través de la barrera de filtración e ingresan en el espacio de Bowman (un espacio fuera del cuerpo desde el punto de vista topológico). La **secreción** es el proceso de desplazamiento de las sustancias hacia la luz tubular desde el citosol de las células epiteliales que forman las paredes de la nefrona. Las sustancias secretadas pueden originarse por síntesis dentro de las propias células epiteliales o, más a menudo, al cruzar la capa epitelial desde el intersticio renal circundante. La **resorción** es el proceso consistente en hacer pasar las sustancias desde la luz a través de la capa epitelial hacia el intersticio circundante. En la mayor parte de los casos las sustancias resorbidas se desplazan luego del intersticio a los vasos sanguíneos circundantes, de modo que el término **resorción** implica un proceso de dos etapas consistente en sacar de la luz



**Figura 1-7.** Los tres procesos renales básicos. Sólo se ilustran las direcciones de la resorción y la secreción, no los sitios específicos ni el orden de ocurrencia. La resorción y la secreción pueden ocurrir, según la sustancia específica, en diversos sitios a lo largo del túbulo.

estos materiales y después introducirlos en la sangre. El término *excreción* significa hacer salir una sustancia del cuerpo (es decir, la sustancia se encuentra en la orina final que los riñones producen). *Síntesis* se refiere a la elaboración de una sustancia a partir de precursores moleculares y *catabolismo*, al desdoblamiento de una sustancia en moléculas componentes más pequeñas.

El control renal de cualquier sustancia comprende cierta combinación de los procesos que acaban de mencionarse. Si es posible responder a las siguientes preguntas, se podrá saber lo que el riñón hace con una sustancia determinada. ¿Se filtra? ¿Se secreta? ¿Se resorbe? ¿Se sintetiza? ¿Se cataboliza?

## Filtración glomerular

La formación de orina inicia con la filtración glomerular, que es el flujo masivo de líquido de los capilares glomerulares a la cápsula de Bowman. El filtrado glomerular (es decir, el líquido contenido en la cápsula de Bowman) es muy similar al plasma sanguíneo. Sin embargo, contiene muy pocas proteínas totales. El paso de las grandes proteínas plasmáticas como la albúmina y las globulinas a través de la barrera de filtración queda casi excluido. En el filtrado se encuentran proteínas más pequeñas, como muchas de las hormonas peptídicas, pero el total de su masa es minúsculo en comparación con la masa de las grandes proteínas plasmáticas de la sangre. El filtrado contiene la mayor parte de los iones inorgánicos y los solutos orgánicos de peso molecular bajo casi en las mismas concentraciones que el plasma. Se dice que las sustancias que se encuentran en el filtrado en las mismas concentraciones que en el plasma se *filtran con libertad*. Muchos

componentes de peso molecular bajo de la sangre se filtran de esta manera. Entre las más frecuentes de la categoría de filtración libre están los iones de sodio, potasio, cloruro y bicarbonato, los productos orgánicos neutros glucosa y urea, los aminoácidos, y los péptidos como la insulina y la hormona antidiurética (ADH).

El volumen del filtrado que se forma por unidad de tiempo se conoce de manera global como tasa de filtración glomerular (TFG). ¡La TFG alcanza una cifra increíble de 180 L/día (125 ml/min) en el adulto normal joven! Compárese este valor con la filtración neta de líquido a través de todos los otros capilares del cuerpo: cerca de 4 L/día. Las implicaciones de esta TFG gigantesca tienen una importancia extrema. Cuando se recuerda que el volumen promedio total aproximado del plasma del ser humano se acerca a 3 L, puede concluirse que los riñones filtran este volumen unas 60 veces al día. La oportunidad de filtrar estos enormes volúmenes de plasma permite a los riñones excretar grandes cantidades de productos de desecho y regular con mucha precisión los constituyentes del ambiente corporal interno.

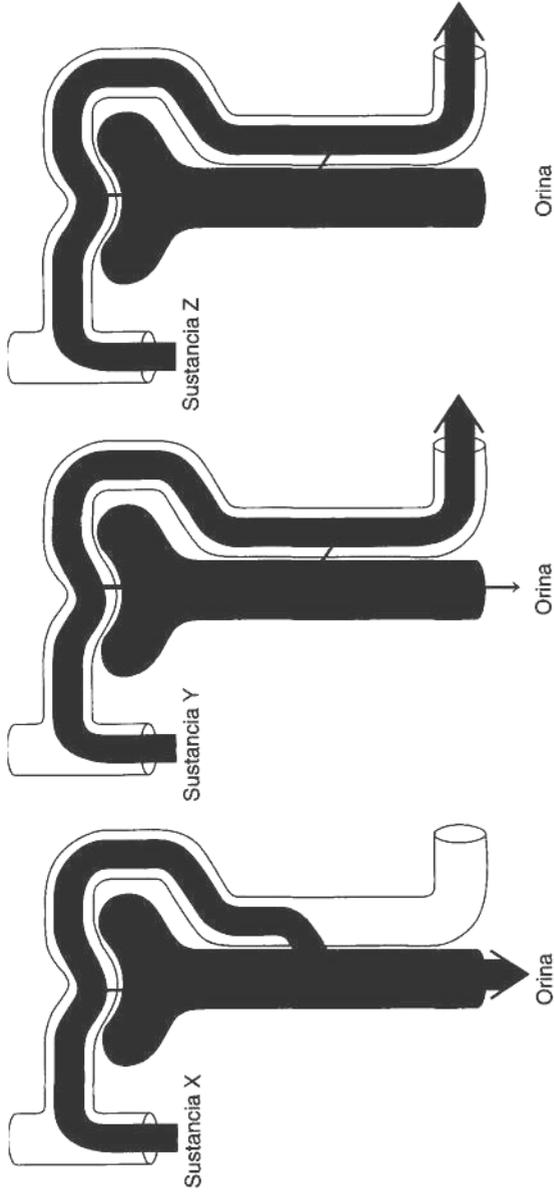
Las fuerzas que determinan la TFG y su control fisiológico se describen en los capítulos 2 y 7.

### Resorción y secreción tubulares

El volumen y el contenido de solutos de la orina final que entra a la pelvis renal son muy distintos de los que caracterizan el filtrado glomerular. Está claro que casi todo el volumen filtrado debe resorberse; en caso contrario, con una tasa de filtración de unos 180 L/día, el individuo se deshidrataría con gran rapidez al orinar. Conforme el líquido filtrado fluye desde la cápsula de Bowman por las diversas porciones del tabulo, su composición se altera, sobre todo por remoción de algunos de los materiales que contiene (resorción tubular) pero también por la adición de otros (secreción tubular). Como ya se describió, el tabulo, en todas sus porciones, se relaciona de manera íntima con capilares peritubulares, un vínculo que le permite transferir los materiales mencionados entre el plasma capilar y la luz tubular.

Los ejemplos hipotéticos de la figura 1-8 ilustran las relaciones más frecuentes entre estos procesos básicos de filtración glomerular, resorción tubular y secreción tubular. El plasma, que contiene tres sustancias de peso molecular bajo (X, Y y Z), entra en los capilares glomerulares, desde los que una proporción aproximada de 20% se filtra hacia la cápsula de Bowman. El filtrado contiene las sustancias X, Y y Z en las mismas concentraciones que el plasma (es decir, cada uno de ellos se filtra con libertad). El filtrado ingresa al túbulo contorneado proximal e inicia su flujo por el resto del tabulo. Al mismo tiempo el restante 80% del plasma, con sus sustancias X, Y y Z en las mismas concentraciones que tenían antes de entrar al riñón, deja los capilares glomerulares por las arteriolas eferentes e ingresa a los capilares peritubulares.

Supóngase que las células del epitelio tubular pueden secretar toda la sustancia X capilar peritubular hacia la luz tubular, pero no pueden resorber ninguna proporción de ella. De este modo, al combinarse la filtración y la secreción tubulares, el plasma que originalmente ingresó a la arteria renal queda desprovisto de la totalidad de sustancia X que contenía y ésta abandona el cuerpo con la orina. Supóngase ahora que el túbulo puede resorber una parte de la sustancia Y. Puesto que la magnitud de la resorción de la sustancia Y es pequeña, la mayor parte de la sustancia Y filtrada escapa del cuerpo con la orina. En contraste, la sustancia Z se resorbe en su totalidad. Por tanto la sustancia Z no se pierde del cuerpo. De aquí que los procesos de filtración y resorción se cancelen entre sí, y que el resultado neto parezca ser que la sustancia Z nunca entró al riñón.



**Figura 1-8.** Manipulación renal de tres sustancias hipotéticas, X, Y y Z. La sustancia X se filtra y secreta, pero no se resorbe. La sustancia Z se filtra pero se resorbe por completo.

**Cuadro 1-2.** Valores promedio de diversas sustancias manipuladas por filtración y resorción

Sustancia	Cantidad filtrada por día	Cantidad excretada	Porcentaje resorbido
Agua, L	180	1.8	99.0
Sodio, g	630	3.2	99.5
Glucosa, g	180	0	100
Urea, g	56	28	50

Como se verá a continuación, la mayor parte del transporte tubular consiste en resorción más que en secreción a través del tabulo. Puede obtenerse una idea de la magnitud y la importancia de la resorción tubular al consultar el cuadro 1-2, en el que se resumen los datos de unos cuantos componentes plasmáticos que se someten a este último proceso. Los valores del cuadro 1-2 son típicos de una persona normal que sigue una dieta promedio. Pueden obtenerse por lo menos tres generalizaciones importantes con base en este cuadro:

1. Como consecuencia de la TFG gigantesca, las cantidades de líquido que se filtran cada día son enormes, por lo general mayores que las cantidades de sustancias contenidas en el cuerpo. Por ejemplo, el organismo humano contiene unos 40 L de agua, pero el volumen de ésta que se filtra cada día alcanza unos 180 L. Si la resorción de agua cesara pero la filtración prosiguiera, toda el agua plasmática se eliminaría como orina en un plazo de 30 min.
2. La resorción de productos de desecho, como la urea, es incompleta, de modo que grandes fracciones de las cantidades filtradas de este metabolito se excretan en la orina, de manera semejante a lo que sucede con la sustancia Y del ejemplo hipotético antes citado.
3. La resorción de los componentes plasmáticos más "útiles" (p. ej., agua, electrolitos y glucosa) varía desde una magnitud esencialmente completa, de forma que las concentraciones urinarias deben ser imperceptibles en condiciones normales (p. ej., glucosa), a casi completa (p. ej., agua y la mayor parte de los electrolitos), de manera que las cantidades excretadas en la orina representan sólo fracciones muy pequeñas de las cantidades filtradas.

Para cada sustancia plasmática se aplica una combinación particular de filtración, resorción y secreción. Las proporciones relativas de estos procesos determinan después la cantidad excretada. Un aspecto de importancia crítica consiste en que las tasas a las que los procesamiento de importancia de muchas de estas sustancias ocurren están sujetas a control fisiológico. Al desencadenar cambios en las tasas de filtración, resorción o secreción cuando el contenido corporal de una sustancia se eleva o disminuye a partir de lo normal, estos mecanismos pueden regular la excreción para conservar el cuerpo en equilibrio. Por ejemplo, considérese lo que sucede cuando una persona bebe una gran cantidad de agua: durante las primeras 1 o 2 h habrá excretado el agua excesiva en la orina, en parte como resultado del incremento de la TFG pero sobre todo como consecuencia de la disminución de la resorción tubular de agua. El cuerpo mantiene el equilibrio del agua mediante el incremento de su excreción. Al conservar al cuerpo en equilibrio, el riñón es el órgano efector de un reflejo que mantiene la concentración del agua corporal dentro de límites muy estrechos.

## Metabolismo por los túbulos

Aunque los fisiólogos renales suelen considerar la filtración glomerular, la resorción tubular y la secreción tubular como los tres procesos renales básicos, el metabolismo que las células tubulares efectúan no puede pasar inadvertido. Por ejemplo, las células tubulares pueden extraer nutrientes orgánicos del filtrado glomerular o los capilares peritubulares y metabolizarlos según lo exijan sus propias necesidades de nutrientes. Al hacerlo así, no actúan de una manera diferente que cualesquiera otras células del cuerpo. En contraste, otras transformaciones metabólicas que el riñón realiza no tienen como finalidad satisfacer sus necesidades nutricionales, sino más bien alterar la composición de la orina y el plasma. Las más importantes de las mencionadas son la síntesis de amonio a partir de glutamina y la producción de bicarbonato, las dos se describen en el capítulo 9.

## Regulación de la función renal

En gran medida el aspecto más difícil de la fisiología renal para los estudiantes (y también para los autores) es la regulación de la función renal. Señales nerviosas, señales hormonales y mensajeros químicos intrarrenales se combinan para regular los procesos renales básicos presentados antes de una manera que ayuda a los riñones a satisfacer las necesidades básicas del cuerpo. No obstante, el conjunto de conocimientos de gran parte de este aspecto es incompleto hasta ahora. Por necesidad una porción extensa de esta obra se dedicará a efectuar una revisión del funcionamiento renal sin enfatizar en matices y detalles que son más apropiados para las obras avanzadas.

Como sucede con muchos órganos, las señales que regulan el riñón surgen de la estimulación tanto nerviosa como hormonal. Las señales nerviosas se originan en el plexo celiaco simpático. Las señales simpáticas ejercen un control primordial sobre el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la liberación de sustancias vasoactivas (sistema de renina y angiotensina, descrito más adelante). Las señales hormonales se originan en la glándula suprarrenal, la hipófisis y el corazón. La corteza suprarrenal secreta las hormonas esteroides aldosterona y cortisol, y la médula suprarrenal, las catecolaminas adrenalina (epinefrina) y noradrenalina (norepinefrina). Todas estas hormonas, pero en especial la aldosterona, son agentes reguladores de la excreción de sodio y potasio por el riñón. La hipófisis secreta la hormona arginina vasopresina (llamada también hormona antidiurética, ADH).

La ADH es un regulador de primera importancia de la excreción de agua y mediante su influencia sobre los vasos renales y quizá sobre las células principales del conducto colector tal vez también de la excreción de sodio. El corazón secreta hormonas, péptidos natriuréticos, que contribuyen al señalamiento del incremento de la excreción de sodio por los riñones. El aspecto más difícil de la regulación se encuentra en el campo de los mensajeros químicos *intrarrenales* (es decir, los mensajeros que se originan en una parte del riñón y actúan en otra). Es claro que una serie de sustancias (p. ej., óxido nítrico, agonistas purinérgicos, diversos eicosanoides) influye en los procesos renales básicos, pero las funciones de la mayor parte de ellas excede las finalidades de esta obra.

## Revisión de la función regional

Este capítulo concluye con una revisión amplia de las tareas que los diversos segmentos de la nefrona realizan. Más adelante se examinarán una por una las sustancias renales

y se verán las maneras en que las tareas efectuadas en las diversas regiones se combinan para producir un resultado global que es de utilidad para el cuerpo.

El glomérulo es el sitio de filtración: un volumen aproximado de 180 L/día y cantidades proporcionales de solutos se filtran con libertad, lo que es caso para la mayor parte de los solutos (la excepción son las grandes proteínas plasmáticas). El glomérulo es el sitio por el que la masa principal de las sustancias que se excretan ingresa a la nefrona. El tabulo proximal (porciones contorneada y recta) resorbe unas dos terceras partes del agua, el sodio y el cloruro filtrados. El túbulo contorneado proximal resorbe todas las moléculas orgánicas útiles que el cuerpo debe conservar (p. ej., glucosa, aminoácidos). También resorbe grandes proporciones, pero no la totalidad, de muchos iones importantes, como potasio, fosfato, calcio y bicarbonato. Es el sitio de secreción de diversas sustancias orgánicas que son productos metabólicos de desecho (p. ej., urato, creatinina) o fármacos (p. ej., penicilina) que los médicos deben reemplazar para compensar la excreción renal.

El asa de Henle contiene diferentes segmentos que efectúan distintas funciones, pero las que tienen importancia clave ocurren en la rama gruesa ascendente (una región que inicia en la porción exterior de la médula en el caso de todas las nefronas y que continúa hacia fuera en dirección a la corteza renal hasta llegar al corpúsculo renal del que se originó el túbulo [que puede estar, según la nefrona, cerca del borde corticomedular o de la superficie cortical]). De manera global el asa de Henle resorbe cerca de 20% del sodio y el cloruro filtrados y alrededor de 10% del agua que se filtró. Una consecuencia crucial de estas diferentes proporciones consiste en que, al resorber hasta cierto punto más sal que agua, el líquido luminal se vuelve *diluido* en relación con el plasma normal y el líquido intersticial circundante. La función del asa de Henle en la dilución del líquido luminal desempeña un papel esencial durante los periodos en que los riñones excretan orina final diluida.

La porción final del asa de Henle contiene células de la mácula densa, que perciben o prueban el contenido de sodio y cloruro en el líquido de la luz y generan señales que influyen en otros aspectos de la función renal, de manera específica el sistema de renina y angiotensina (descrito en el cap. 7).

El túbulo distal y el túbulo conector juntos resorben cierta cantidad adicional de sal y agua, quizá 5% de cada una.

El túbulo conector cortical es donde varios (6 a 10) túbulos conectores se unen para formar un túbulo. Las células del túbulo conector cortical reaccionan con intensidad a las hormonas aldosterona y ADH, y son reguladas por ellas. La aldosterona fomenta la resorción de sodio y la secreción de potasio por este segmento, y la ADH incrementa la resorción de agua. El grado al que estos procesos se estimulan o dejan de estimularse desempeña una función de gran importancia en la regulación de la cantidad de solutos y agua que se encuentran en la orina final. En presencia de grandes cantidades de ADH, la mayor parte del agua que queda en la luz tubular se resorbe y en consecuencia se produce orina concentrada en volumen escaso. Cuando hay poca ADH, la mayor parte del agua pasa hacia la orina final y el resultado es un gran volumen de orina diluida.

El túbulo colector medular prosigue con las funciones de su contraparte cortical en lo que respecta a la resorción de sal y agua. Además desempeña una función de primera importancia en la regulación de la resorción de urea y el equilibrio acidobásico (secreción de protones o bicarbonato).

## CONCEPTOS CLAVE



Una función principal de los riñones es regular la excreción de sustancias a una tasa que equilibra con exactitud el ingreso al cuerpo y de esta manera conserva el equilibrio homeostático corporal total de muchas sustancias.



Una segunda función mayor de los riñones consiste en regular aspectos como el volumen sanguíneo, la osmolaridad de la sangre y el contenido corporal total de sodio en una forma que determina la presión arterial promedio.



Los tejidos funcionales del riñón se dividen en corteza externa y médula interna.



Cada unidad renal funcional está compuesta por un componente filtrante (glomérulo) y un componente tubular transportador (nefrona y conducto colector).



La corteza recibe un enorme volumen de sangre que fluye en serie por capilares glomerulares y después por capilares peritubulares, en tanto que el flujo sanguíneo a la médula está muy restringido.



El manejo renal de cualquier sustancia se define por su tasa de filtración, resorción y secreción y, en algunos casos, su metabolismo.



### PREGUNTAS PE ESTUDIO

- 1-1. ¿Es verdadera o falsa la siguiente afirmación? La diferencia entre las nefronas superficiales yuxtamedulares radica en que las primeras tienen sus glomérulos en la corteza, en tanto que los de las segundas se hallan en la médula.
- 1-2. ¿Qué porcentaje de la sangre que ingresa en el riñón fluye directamente hacia la médula sin pasar por la corteza?
- 1-3. Se encuentra sustancia Ten la orina. ¿Este hecho demuestra que ingresó en el túbulo renal por filtración a través del glomérulo?
- 1-4. En condiciones normales no se encuentra sustancia V en la orina. ¿Este hecho prueba que no se filtra ni se secreta?
- 1-5. Una sustancia se filtra hacia el espacio de Bowman y se excreta en la orina. ¿Cuántas membranas plasmáticas celulares debe cruzar a fin de salir del cuerpo?
- 1-6. Una sustancia se filtra con libertad. ¿Significa esto que se filtra en su totalidad?
- 1-7. Si se marcan de manera inmunológica células de la mácula densa, ¿la marca se encontraría en la corteza, la médula o ambos sitios?
- 1-8. Con base en las generalizaciones de los fenómenos del transporte en la médula (secreción, resorción), ¿puede decirse que el volumen del flujo sanguíneo hacia la médula es de algún modo diferente del que ocurre hacia el exterior de ésta?

# Flujo sanguíneo renal y filtración glomerular

2

## OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende la hemodinámica del flujo sanguíneo renal.*

- ▶ *Define el flujo sanguíneo renal, el flujo plasmático renal, la tasa de filtración glomerular y la fracción de filtración, y expresa sus valores normales.*
- ▶ *Describe la fórmula que relaciona flujo, presión y resistencia en un órgano.*
- ▶ *Describe las resistencias relativas de las arteriolas aferentes y las eferentes.*
- ▶ *Describe los efectos de los cambios en las resistencias arteriolas aferente y eferente sobre el flujo sanguíneo renal.*

*El estudiante comprende cómo se forma el filtrado glomerular y las fuerzas que determinan su tasa de producción.*

- ▶ *Describe el modo en que el tamaño molecular y la carga eléctrica determinan la capacidad de filtración de los solutos plasmáticos; señala cómo la fijación de una sustancia de peso molecular bajo en proteínas influye en su capacidad para filtrarse.*
- ▶ *Describe la fórmula para los aspectos determinantes de la tasa de filtración glomerular y define en términos cualitativos por qué la presión de filtración neta es positiva.*
- ▶ *Define el coeficiente de filtración y describe la manera en que las células mesangiales podrían alterarlo; explica la razón por la que la tasa de filtración glomerular es tan grande en relación con la filtración a través de otros capilares del cuerpo.*
- ▶ *Describe el modo en que la presión arterial, la resistencia arteriolar aferente y la resistencia arteriolar eferente influyen en la presión capilar glomerular.*
- ▶ *Describe cómo los cambios del flujo plasmático renal influyen en la presión oncótica capilar glomerular promedio.*

*El estudiante comprende los mecanismos de control normales del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular.*

- ▶ *Menciona las fuerzas de Starling que participan en la filtración capilar.*
- ▶ *Describe la forma en que los cambios en cada fuerza de Starling afectan la tasa de filtración glomerular.*
- ▶ *Define la autorregulación del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular.*
- ▶ *Describe los mecanismos de retroalimentación miógenos y tubuloglomerulares de la autorregulación.*

## FILTRACIÓN GLOMERULAR Y FLUJO SANGUÍNEO RENAL



Los riñones reciben un flujo sanguíneo enorme: más de 1 L/min o cerca de 20% del gasto cardiaco. Este flujo de sangre excede de manera notable la necesidad metabólica renal y confiere a estos órganos la flexibilidad para modificar el flujo sanguíneo en respuesta a las demandas fisiológicas. Toda esta sangre fluye por los glomérulos que se encuentran en la corteza.<sup>1</sup> La mayor parte prosigue (por las arteriolas eferentes) hasta los capilares peritubulares situados en la corteza y luego hacia el sistema venoso renal. Una fracción mucho más pequeña, 5 a 10%, corre desde las arteriolas eferentes hasta la médula renal. Esta sangre medular proviene de los glomérulos yuxtamedulares que se hallan cerca del borde corticomedular. Cabe revisar algunos valores típicos. El valor de hematócrito normal es de 0.45 y el flujo sanguíneo renal (FSR) típico es de 1.1 L/min. El flujo plasmático renal (FPR) =  $0.55 \times 1.1 \text{ L/min} = 605 \text{ ml/min}$ . Como se señaló en el capítulo 1, la tasa de filtración glomerular (TFG) usual se aproxima a 125 ml/min. Por tanto, de los 605 ml de plasma que ingresan en los glomérulos por las arteriolas aferentes, 125, o 20%, se filtran hacia el espacio de Bowman. Los 480 ml restantes pasan por las arteriolas eferentes hacia los capilares peritubulares. Esta relación —TFG/FPR— se conoce como *fracción de filtración*. Como las sustancias que se filtran con libertad pasan al espacio de Bowman junto con agua, cerca de 20% de todas las sustancias de ese tipo (p. ej., sodio) que entran en el riñón pasa también hacia el espacio de Bowman.

## FLUJO, RESISTENCIA Y PRESIÓN EN LOS RIÑONES

La ecuación básica del flujo de sangre a través de cualquier órgano es la siguiente:

$$Q = \Delta P / R,$$

donde  $Q$  es el flujo sanguíneo del órgano,  $\Delta P$  es la presión media en la arteria que riega el órgano menos la presión media en la vena que lo drena y  $R$  es la resistencia vascular total en ese órgano. La resistencia está determinada por la viscosidad de la sangre y las longitudes y los radios de los vasos sanguíneos del órgano, y los radios arteriulares son por mucho los contribuyentes principales. Como lo describe la ley de Poiseuille, la resistencia de un vaso cilíndrico varía en proporción inversa con la cuarta potencia del radio del vaso. Se requieren sólo una disminución o un incremento de 19% del radio vascular para duplicar o reducir a la mitad la resistencia vascular. El estado de contracción del músculo liso arteriolar regula los radios de las arteriolas.



La presencia de dos clases de arteriolas (aferentes y eferentes) y dos clases de capilares (glomerulares y peritubulares) hace que la vasculatura cortical renal sea extraordinaria. (La vasculatura de la médula lo es aún más, pero por ahora la descripción se centra en la corteza.) En condiciones normales las resistencias de las arteriolas aferente y eferente son casi iguales y constituyen la mayor parte de la resistencia vascular renal total. También la resistencia en las arterias que preceden a las arteriolas aferentes (es decir, las arterias radiales corticales) desempeña cierta función, pero por lo pronto la descripción se concentra en las arteriolas. Las presiones vasculares (es decir, la presión hidrostática o hidráulica) en los dos lechos capilares son muy distintas. Los capilares peritubulares se encuentran corriente abajo en relación con la arteriola eferente y

<sup>1</sup> Se cuenta con ciertas evidencias de que una pequeña fracción de la sangre que se dirige hacia la cápsula de Bowman por las arteriolas aferentes se desvía directamente hacia la médula sin pasar por los glomérulos. Esta fracción, si en realidad existe, es pequeña.

tienen una presión hidráulica más baja. Las presiones glomerulares típicas se aproximan a 60 mmHg en el sujeto normal no sometido a tensión, en tanto que las presiones peritubulares están más cerca de 20 mmHg. La presión glomerular alta tiene importancia crucial para la filtración glomerular, mientras que la presión capilar peritubular baja también lo tiene para la resorción tubular de líquido.

En pocas palabras, la presión media en la arteria renal y el estado contráctil que presenta el músculo liso de las arteriolas renales de la corteza son los determinantes principales del FSR total. Se observa además un aspecto simple pero de gran importancia: el cambio en la resistencia arteriolar produce el mismo efecto sobre el FSR sin importar de que ocurra en la arteriola aferente o en la eferente. Como estos vasos se encuentran en serie, el cambio en cualquiera de ellos tiene el mismo efecto sobre la totalidad. Cuando las dos resistencias cambian en la misma dirección, el estado más frecuente, sus efectos sobre el FSR son aditivos. Cuando cambian en direcciones diferentes —una resistencia aumenta y la otra disminuye—, ejercen efectos opuestos sobre el FSR. En la siguiente sección se verá que las cosas son por completo distintas en relación con la TFG.

## FILTRACIÓN GLOMERULAR

### Formación del filtrado glomerular

Como se señaló en el capítulo 1, el filtrado glomerular está casi por completo libre de proteínas<sup>2</sup> y contiene sobre todo iones inorgánicos y solutos orgánicos de peso molecular bajo casi en las mismas concentraciones que en el plasma.

La barrera de filtración dentro del glomérulo es la interfaz entre la sangre y el mundo exterior. La vía que las sustancias filtradas toman desde la sangre a través de la barrera de filtración de un corpúsculo renal hasta llegar al espacio de Bowman es un proceso de tres etapas: a través de las fenestraciones o ventanas de la capa endotelial glomerulocapilar, a través de la membrana basal y por último a través de los diafragmas de las hendiduras entre los pedicelos de los podocitos. La porción del área de superficie endotelial que las ventanas ocupan se aproxima a 10%. Cuáles de estas estructuras constituyen las barreras principales a la filtración de macromoléculas es una pregunta difícil de responder, pero no hay duda de que efectúan esta función con base tanto en el *tamaño molecular* como en la *carga eléctrica*. Se analizará primero el tamaño.

La barrera de filtración del corpúsculo renal no pone obstáculos al paso de moléculas cuyos pesos moleculares son menores de 7 000 d (es decir, los solutos de este pequeño tamaño se filtran con libertad). Incluyen iones pequeños, glucosa, urea, aminoácidos y muchas hormonas. La barrera de filtración excluye casi por completo la albúmina plasmática (peso molecular aproximado de 66 000 d). (Por simplicidad el peso molecular se emplea aquí como referencia del tamaño; en realidad, es el radio molecular el que resulta crítico.) Sin embargo, el obstáculo a la albúmina plasmática no es de 100%, por lo que el filtrado glomerular contiene cantidades muy pequeñas de esta proteína, del orden de 10 mg/L o menos. Ésta es sólo una proporción aproximada de 0.02% de la concentración de albúmina del plasma y es la razón por la que se empleó la frase "casi por completo libre de proteínas" con anterioridad. {Nota: algunas sustancias de tamaño molecular pequeño se encuentran de manera parcial o casi en su totalidad fijas en grandes

<sup>2</sup> Está libre de proteínas en el sentido en que su concentración total de éstas es muy baja. Sin embargo, muchas proteínas pequeñas que tienen concentraciones plasmáticas bajas, como diversas hormonas peptídicas, se filtran con libertad o casi libremente.

proteínas plasmáticas y por ello no están libres para filtrarse, aunque pueden pasar con facilidad a través de la barrera de filtración cuando aún no se fijan en estas proteínas. Comprenden las hormonas hidrófobas de las categorías de esteroides y hormonas tiroideas, y cerca de 40% del calcio de la sangre.)

En el caso de las moléculas cuyo peso molecular varía de 7 000 a 70 000 d, la cantidad filtrada es cada vez más pequeña conforme la molécula se torna más grande. Por tanto muchos péptidos plasmáticos y proteínas pequeñas naturales se filtran en grado importante. Más aún, cuando a causa de enfermedad aparecen en el plasma ciertas proteínas pequeñas que en condiciones normales no se encuentran (p. ej., hemoglobina liberada de eritrocitos dañados o mioglobina liberada de células musculares lesionadas), puede ocurrir filtración considerable de ellas.

La carga eléctrica es la segunda variable de la que depende la capacidad de filtración de macromoléculas. Para cualquier tamaño determinado, las macromoléculas con carga negativa se filtran en menor extensión y las de carga positiva, en mayor extensión. Sucede así porque las superficies de todos los componentes de la barrera de filtración (cubiertas celulares del endotelio, membrana basal y cubiertas celulares de los podocitos) contienen polianiones fijos, que repelen las macromoléculas con carga negativa durante la filtración. Como casi todas las proteínas plasmáticas tienen cargas netas negativas, esta repulsión eléctrica desempeña una función restrictiva de gran importancia que intensifica la que se debe sólo al obstáculo del tamaño. (Por ejemplo, cuando se administran dextranos neutros del mismo tamaño que la albúmina plasmática a ciertos animales de experimentación, se encuentra que son filtrables en proporciones de 5 a 10% en contraste con 0.02% de la albúmina.) En otras palabras, si la albúmina o la barrera de filtración careciera de carga, la albúmina se filtraría en grado considerable. Ciertas enfermedades que determinan que los capilares glomerulares se vuelvan "permeables" a las proteínas (que experimenten "fugas" de éstas) causan este efecto al eliminar las cargas negativas de las membranas.

Debe insistirse en que las cargas negativas de las membranas de filtración actúan como obstáculos sólo para las macromoléculas, no para los iones minerales o los solutos orgánicos de peso molecular bajo. De esta manera se filtran con libertad los iones de cloruro y bicarbonato a pesar de su carga negativa.

### Determinantes directos de la TFG

La variación de la TFG es un determinante crucial de la función renal.



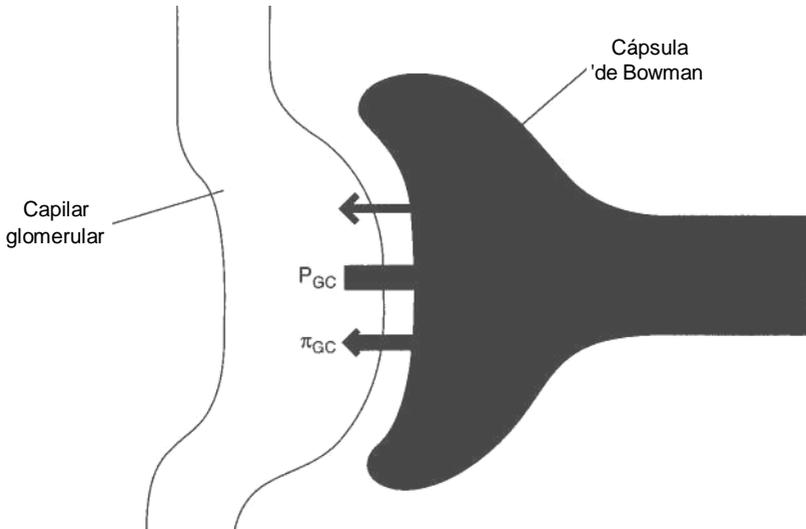
Si todo lo demás es igual, la TFG más alta significa mayor excreción de sal y agua. La regulación de la TFG es directa en relación con los principios físicos, pero muy compleja desde el punto de vista funcional porque existen numerosas variables reguladas. La tasa de filtración en cualquiera de los capilares corporales, entre ellos los glomerulares, depende de la permeabilidad hidráulica de estos pequeños vasos, su área de superficie y la presión de filtración neta (PFN) que actúa a través de ellos.

$$\text{Tasa de filtración} = \text{permeabilidad hidráulica} \times \text{área de superficie} \times \text{PFN}$$

Como es difícil estimar el área de un lecho capilar, se emplea un parámetro denominado coeficiente de filtración (ZQ para indicar el producto de la permeabilidad hidráulica y el área.



La presión de filtración neta es la suma algebraica de la presión hidrostática y la osmótica producida por las proteínas, es decir, las presiones oncóticas o coloidosmóticas (consúltese el cap. 4 para encontrar una descripción adicional de la



**Figura 2-1.** La presión de filtración neta en el corpúsculo renal es igual a la presión hidrostática capilar glomerular ( $P_{GC}$ ) menos la presión hidrostática de la cápsula de Bowman ( $P_{BC}$ ) menos la presión oncótica capilar glomerular ( $\pi_{GC}$ ).

importancia de la presión oncótica) en ambos lados de la pared capilar. Las presiones a las que debe hacerse frente son cuatro: dos presiones hidrostáticas y dos presiones oncóticas. Estas se refieren como *fuerzas de Starling* en honor del fisiólogo que las describió por primera vez. La aplicación de lo anterior a los capilares glomerulares se explica con la siguiente fórmula:

$$PFN = (P_{GC} - \pi_{GC}) - (P_{BC} - \pi_{BC})$$

donde  $P_{GC}$  es la presión hidrostática capilar glomerular;  $H_{BC}$  la presión oncótica del líquido contenido en la cápsula de Bowman;  $P_{BC}$  la presión hidrostática en la cápsula de Bowman, y  $\pi_{GC}$  la presión oncótica del plasma capilar glomerular, lo que se ilustra de manera esquemática en la figura 2-1.

Como en condiciones normales hay pocas proteínas en el líquido de la cápsula de Bowman, el valor de  $\pi_{BC}$  puede considerarse como cero y no tomarse en cuenta para el análisis. De conformidad con lo anterior la ecuación global para la TFG es:

$$TFG = K_f \cdot (P_{GC} - P_{BC} - \pi_{GC})$$

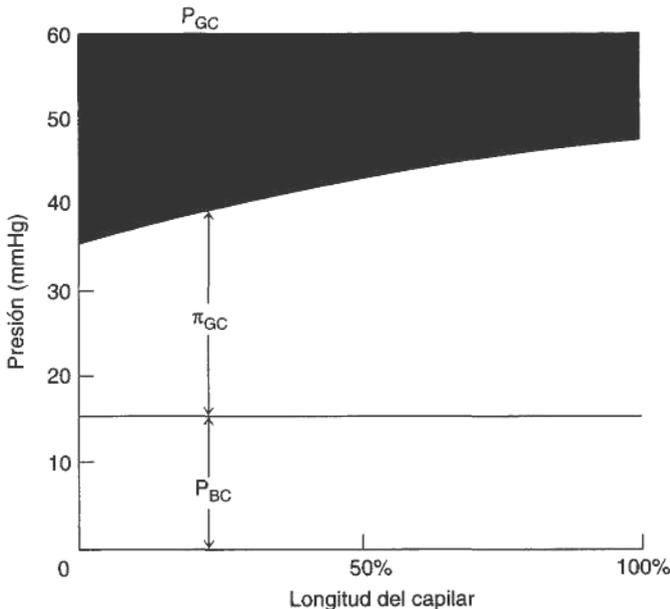
Aunque las presiones hidrostáticas de los capilares glomerulares y la cápsula de Bowman aún no se miden directamente en el hombre, diversas líneas de comprobación indirecta sugieren que los valores humanos quizá sean semejantes a los del perro; estos valores se muestran en el cuadro 2-1 y la figura 2-2 junto con la presión oncótica capilar glomerular.

Nótese que la presión hidrostática cambia sólo un poco a lo largo de los glomérulos; esto se debe a que el área de corte transversal total muy grande de los glomérulos ofrece en conjunto una resistencia pequeña al flujo. Tiene gran importancia percatarse de que la presión oncótica en los capilares glomerulares cambia de modo sustancial a lo largo de

**Cuadro 2-1.** Fuerzas estimadas que participan en la filtración glomerular en humanos

Fuerzas	Extremo aferente del capilar glomerular (mm Hg)	Extremo eferente del capilar glomerular (mm Hg)
1 Que favorecen la filtración Presión hidráulica capilar glomerular, $P_{GC}$	60	58
2 Que se oponen a la filtración	15	15
a Presión hidráulica en la cápsula de Bowman, $P_{BC}$		
b Presión oncótica en el capilar glomerular, $\pi_{GC}$	21	33
3 Presión de filtración neta (1-2)	24	10

la trayectoria de los glomérulos. El agua está saliendo del espacio vascular y dejando atrás proteínas, y por tanto se eleva la concentración de éstas y, como consecuencia, sucede así con la presión oncótica del plasma sin filtrar que permanece en los capilares glomerulares. En especial a causa de este gran incremento de la presión oncótica, la presión neta de filtración disminuye desde el principio de los capilares glomerulares hasta el final de éstos. La presión neta promedio de filtración en toda la longitud del glomérulo es de unos 17 mmHg. Esta presión neta de filtración promedio es más alta que la que se encuentra



**Figura 2-2.** Fuerzas estimadas que participan en la filtración glomerular en el hombre (éstos son los mismos valores que se ilustran en el cuadro 2-1). Presión de filtración neta (PFN) =  $P_{GC} - \pi_{GC} - P_{BC}$

**Cuadro 2-2.** Resumen de los determinantes directos de la TFG y factores que influyen en ellos

<b>Determinantes directos de la TFG:</b> $TFG = K_f (P_{GC} - P_{BC} - \pi_{GC})$		<b>Factores principales que tienden a incrementar la magnitud del determinante directo</b>	
$K_f$	1. ↑	Área de superficie glomerular (a causa de relajación de las células mesangiales glomerulares) Resultado: ↑ TFG	
$P_{GC}$	1. ↑	Presión arterial renal	
	2. ↓	Resistencia de la arteriola aferente (dilatación aferente)	
	3. ↑	Resistencia de la arteriola eferente (constricción eferente) Resultado: ↑ TFG	
$P_{BC}$	1. ↑	Presión intratubular por obstrucción del túbulo o el sistema urinario extrarrenal Resultado: ↓ TFG	
$\pi_{GC}$	1. ↑	Presión oncótica general y plasmática (ajusta la $\pi_{GC}$ al principio de los capilares glomerulares)	
	2. ↓	Flujo plasmático renal (incrementa la $\pi_{GC}$ a lo largo de los capilares glomerulares) Resultado: ↓ TFG	

TFG, tasa de filtración glomerular;  $K_f$ , coeficiente de filtración;  $P_{GC}$  presión hidráulica capilar glomerular;  $P_{BC}$ , presión hidráulica de la cápsula de Bowman;  $\pi_{GC}$ , presión oncótica capilar glomerular. La inversión de todas las flechas del cuadro disminuye las magnitudes de  $K_f, P_{GC}, P_{BC}$  y  $\pi_{GC}$ .

en la mayor parte de los lechos capilares no renales. Junto con el valor elevado de  $K_f$ , explica la enorme filtración de 180 L de líquido al día (en comparación con cerca de 3 L/día en todos los demás lechos capilares combinados.)

Como se señaló, la TFG no es fija sino que experimenta fluctuaciones notables en diferentes estados fisiológicos y de enfermedad. Si todos los demás factores se mantienen constantes, cualquier cambio en  $K_f, P_{GC}, P_{BC}$  o  $\pi_{GC}$  alterará la TFG. No obstante, "todos los demás factores" no permanecen siempre constantes y por este motivo otros fenómenos simultáneos pueden oponerse al efecto de cualquier factor. Para aclarar esta situación resulta esencial observar cómo un cambio en cualquier factor afecta la TFG bajo la suposición de que todos los factores restantes se mantienen inalterados.

El cuadro 2-2 presenta un resumen de estos factores. Contiene, en esencia, una lista de verificación cuando se desea comprender los modos en que las enfermedades o los mensajeros químicos y los fármacos vasoactivos cambian la TFG. A este respecto es necesario recordar que la causa principal de la disminución de la TFG en caso de enfermedad renal no es algún cambio en estos parámetros al interior de nefronas individuales, sino en términos muy simples una disminución del número de nefronas funcionales.

**COEFICIENTE DE FILTRACIÓN ( $K_f$ )**

Los cambios en el  $K_f$  pueden deberse a enfermedad glomerular y fármacos, pero esta variable también está sujeta al control fisiológico normal que diversos mensajeros químicos ejercen. Aunque aún no se dilucidan en su totalidad los detalles, estos mensajeros producen contracción de las células mesangiales glomerulares. Tal contracción puede restringir el flujo a través de algunas de las asas capilares, con reducción efectiva del área disponible para la filtración y en consecuencia del  $K_f$ . Esta disminución del  $K_f$  tenderá a reducir también la TFG.

PRESIÓN HIDROSTÁTICA EN LOS CAPILARES GLOMERULARES ( $P_{GC}$ )

La presión hidrostática en los capilares glomerulares ( $P_{GC}$ ) es la más compleja de las variables de la ecuación básica de filtración porque en sí misma está influida por numerosos factores. Para ilustrar la situación puede ser útil recurrir a la analogía de una manguera de jardín que experimenta una fuga. Si la presión del agua que alimenta la manguera (dentro de la tubería que termina en el grifo) aumenta o disminuye, el fenómeno afectará de manera directa la presión al interior de la manguera y por tanto la magnitud de la fuga. Si se piensa en el recorrido del agua por la manguera corriente arriba a partir de la fuga, se verá que la presión en el sitio de esta última disminuye y se pierde menos agua. Sin embargo, si se considera la manguera más allá de la fuga, se verá que la presión *aumenta* en el sitio de la fuga e incrementa la magnitud de ésta. Estos mismos principios se aplican a la  $P_{GC}$  y la TFG. Primero, el cambio de la presión arterial renal producirá un cambio de la  $P_{GC}$  en la misma dirección. Si las resistencias se mantienen constantes, la  $P_{GC}$  aumentará y disminuirá conforme lo haga la presión arterial renal. Éste es un aspecto crucial porque la presión arterial es un regulador mayor del funcionamiento renal. Segundo, los cambios en la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes tienen efectos *opuestos* sobre la  $P_{GC}$ . El incremento de la resistencia *corriente arriba* desde el glomérulo en la arteriola aferente (como cuando se dobla la manguera por arriba de la fuga) hará disminuir la  $P_{GC}$ , en tanto que el aumento de la resistencia *corriente abajo* desde el glomérulo y la arteriola eferente (como cuando se dobla la manguera más allá de la fuga) la hará aumentar. En contraste, la disminución de la resistencia aferente ( $R_A$ ) (a causa de dilatación arteriolar aferente) tenderá a elevar la  $P_{GC}$ . De manera similar la disminución de la resistencia eferente ( $R_E$ ) (como consecuencia de la dilatación arteriolar eferente) tenderá a disminuir la  $P_{GC}$ . Asimismo debe quedar claro que cuando  $R_A$  y  $R_E$  cambian de manera simultánea en la misma dirección (es decir, ambas aumentan o disminuyen), ejercen efectos opuestos sobre la  $P_{GC}$ .

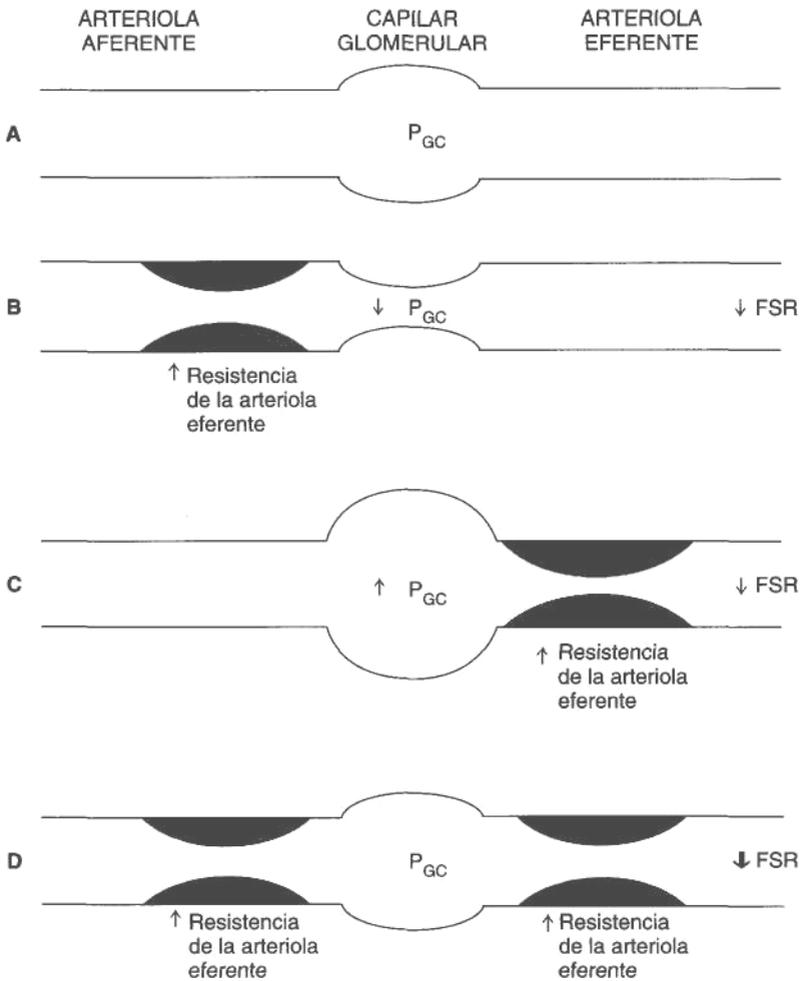
Es posible que ambas resistencias aumenten en la misma fracción, con el resultado de que no hay efecto sobre la  $P_{GC}$  (aún así el FSR disminuirá en este caso). En contraste, cuando cambian en direcciones diferentes, producen efectos aditivos sobre la  $P_{GC}$  (y pueden no tener efecto alguno sobre el FSR). La importancia real de lo anterior consiste en que el riñón puede regular la  $P_{GC}$  y por tanto la TFG con independencia del FSR. El efecto de los cambios en  $R_A$  y  $R_E$  se ilustra en la figura 2-3.

PRESIÓN HIDRÁULICA EN LA CÁPSULA DE BOWMAN ( $P_{BC}$ )

Los cambios en esta variable suele tener una importancia fisiológica menor. La principal causa patológica del aumento de la presión hidráulica al interior de la cápsula de Bowman es la obstrucción en cualquier sitio a lo largo del túbulo o en las porciones externas del sistema urinario (p. ej., el uréter). El efecto de esta oclusión consiste en aumentar la presión tubular en todos los sitios proximales en relación con la oclusión, toda la distancia en sentido retrógrado hasta la cápsula de Bowman. El resultado es disminución de la TFG.

PRESIÓN ONCÓTICA DEL PLASMA CAPILAR GLOMERULAR ( $\pi_{GC}$ )

La presión oncótica del plasma muy al principio de los capilares glomerulares es, desde luego, simplemente la presión oncótica del plasma arterial general. Según lo anterior, la disminución de la concentración arterial plasmática de proteínas, como sucede, por ejemplo, en caso de enfermedad hepática, reduce la presión oncótica arterial y tiende a incrementar la TFG, en tanto que el aumento de la presión oncótica arterial tiende a reducir esta última. No obstante, conviene recordar en este momento que la  $\pi_{GC}$  es idéntica a la presión oncótica arterial sólo muy al principio de los capilares glomerulares; esta variable aumenta de manera progresiva a lo largo de los capilares mencionados conforme líquido libre de proteínas se filtra hacia el exterior de éstos, lo que concentra las proteínas que quedan



**Figura 2-3.** Efectos de la constricción arteriolar aferente, eferente o de ambas clases sobre la presión capilar glomerular ( $P_{GC}$ ) y el flujo sanguíneo renal (FSR). Los cambios en el FSR reflejan cambios en la resistencia arteriolar renal total, sin que la localización del cambio tenga importancia. En contraste, los cambios en la  $P_{GC}$  se reflejan en el grupo de arteriolas en las que la alteración de la resistencia ocurre. La constricción aferente pura disminuye tanto la  $P_{GC}$  como el FSR, en tanto que la constricción eferente pura eleva la  $P_{GC}$  y disminuye el FSR. La constricción simultánea de las arteriolas aferente y eferente tiene efectos que se contrarrestan sobre la  $P_{GC}$  pero efectos aditivos sobre el FSR; el efecto sobre la  $P_{GC}$  puede ser un incremento o una disminución pequeños, o ninguno. La vasodilatación de un solo grupo de arteriolas tendría efectos sobre la  $P_{GC}$  y el FSR distintos a los observados en las partes B y C. La vasodilatación de ambos grupos produciría pocos cambios o ninguno en la  $P_{GC}$ , mismo resultado que ocasionaría la constricción de ambos grupos, pero un gran aumento del FSR. La constricción de un grupo de arteriolas y la dilatación del otro ejercería efectos máximos sobre la  $P_{GC}$  pero poco efecto sobre el FSR.

atrás. Esto significa que la presión de filtración neta y en consecuencia la filtración disminuyen de modo progresivo conforme se recorre la trayectoria del capilar. Por lo anterior, todo lo que produzca un incremento más inclinado de la  $\pi_{GC}$  tiende a reducir la presión de filtración neta promedio y por tanto la TFG.

Este incremento acentuado de la presión oncótica tiende a ocurrir cuando el FPR es bajo. No debe ser difícil percatarse de que la filtración de un volumen determinado de líquido a partir de un volumen plasmático total pequeño que circula por los glomérulos ocasiona que las proteínas que quedan atrás se concentren más que si el volumen plasmático total fuera muy grande. En otras palabras, el FPR bajo, si todos los otros factores son constantes, hace que la  $\pi_{GC}$  aumente de manera más aguda y alcance un valor final en la terminación de los capilares glomerulares que será más elevado que el normal. Este incremento de la  $\pi_{GC}$  promedio a lo largo de los capilares reduce la presión de filtración neta promedio y por tanto la TFG. A la inversa, el FPR elevado, si los demás factores permanecen constantes, causa que la  $\pi_{GC}$  se eleve de modo menos agudo y llegue a un valor final en la parte terminal de los capilares que es menor que el normal, lo que incrementa la TFG.

Otro modo de considerar lo anterior es recurrir a la fracción de filtración: la relación TFG/FPR. El aumento de la  $\pi_{GC}$  a lo largo de los capilares glomerulares es directamente proporcional a la fracción de filtración (esto es, cuanto más volumen se filtre a partir del plasma, mayor incremento de la  $\pi_{GC}$ ). Por lo anterior, si se sabe que la fracción de filtración cambió, puede asegurarse que ocurrió también un cambio proporcional en la  $\pi_{GC}$  y que esto desempeñó una función en el cambio de la TFG.

#### CARGA FILTRADA

*Carga filtrada* es un término que los autores emplean en otros capítulos. Es la cantidad de sustancia que se filtra por unidad de tiempo. En el caso de las sustancias que se filtran con libertad, la carga filtrada es justo el producto de la TFG y la concentración plasmática. Considérese el sodio. Su concentración plasmática normal es de 140 meq/L, o 0.14 meq/mi. (Nota: 1 meq de sodio equivale a 1 mmol.) La TFG normal es de 125 ml/min, de modo que la carga filtrada de sodio es de 0.14 meq/ml x 125 ml/min = 17.5 meq/min. El mismo cálculo puede hacerse con cualquiera otra sustancia si en cada caso se tiene cuidado de conocer la unidad de medición en la que se expresa la concentración. La carga filtrada es la que se presenta al resto de la nefrona para que actúe sobre ella. El término carga filtrada alta significa que una cantidad sustancial del material se resorbe. La carga filtrada varía según la concentración plasmática y la TFG. El aumento en la TFG, a una concentración plasmática constante, incrementa la carga filtrada del mismo modo que lo hace el aumento de la concentración plasmática a una TFG constante.

## AUTORREGULACIÓN

Es de importancia extrema que los riñones conserven la TFG a un nivel apropiado para el cuerpo porque, como ya se enfatizó, la TFG influye de manera intensa en la excreción de sal y agua. También se insistió en que la presión arterial renal influye en forma poderosa sobre la TFG. El incremento de esta última aumenta la excreción renal de sal y agua, un proceso que se denomina *natriuresis por presión* (cap. 7), en tanto que la disminución de la presión arterial reduce la excreción de ambas. Estos cambios de la excreción son mediados en parte por cambios de la TFG. El efecto es tan fuerte que la excreción urinaria tendería a variar con amplitud con las excursiones cotidianas ordinarias de la presión arterial.

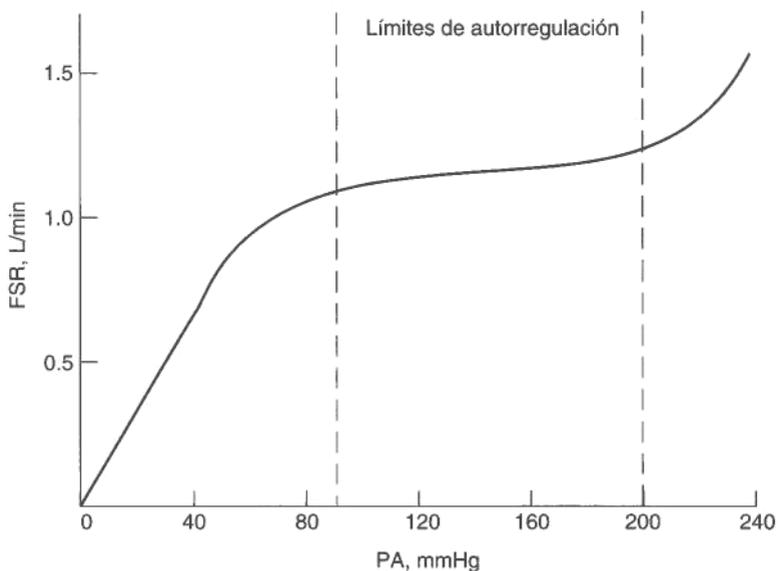


Sin embargo, los mecanismos que se denominan de manera colectiva *autorregulación* obstruyen en forma notable los cambios en la TFG y el FSR.

Considérese en primer lugar una situación en la que la presión arterial media aumenta 20%. Esta elevación modesta ocurre muchas veces durante el día en relación con cambios en el

nivel de excitación y actividad. Preténdase, por un momento, que todas las resistencias vasculares renales se mantienen constantes. Según la ecuación del flujo básico ( $Q = AP/IR$ ), el FSR aumentaría también 20% (en realidad un poco más si la presión en la vena renal no se afecta). ¿Qué efecto tendría esto sobre la TFG? Aumentaría mucho más de 20%, de hecho casi 50%. Sucede así porque la presión de filtración neta se incrementaría cerca de 50%. En efecto, los cambios fraccionarios en la presión corriente arriba (en la arteria renal) se *amplifican* en términos de presión de filtración neta. ¿Por qué ocurre así? Al principio del glomérulo la presión hidrostática capilar se aproxima a 60 mmHg y la presión de filtración neta es de unos 24 mmHg. Si la presión arterial aumenta hasta 120 mmHg, la presión capilar lo haría a cerca de 71 mmHg, pero no ocurriría incremento en las presiones que se oponen a la presión oncótica plasmática y de filtración, y la presión de la cápsula de Bowman. Por ello la presión de filtración neta aumentaría a cerca de 35 mmHg (un incremento de casi 50%). La presión de filtración neta más elevada originaría una elevación paralela de la TFG. (A su vez esto haría aumentar la presión oncótica plasmática en el extremo *distal* del glomérulo, lo que tendería a reducir en cierto grado la filtración, pero el efecto total aún sería un incremento de primera importancia de la TFG.) Esto pone de relieve la función crucial que la presión capilar glomerular tiene sobre la filtración glomerular.

Ahora, ¿qué ocurre en realidad ante los cambios de la presión arterial media? Como sucede en muchos órganos, el flujo sanguíneo no cambia en proporción con las modificaciones de la presión arterial. Estos cambios quedan obstruidos. El incremento en la presión impulsora se contrarresta con un aumento de la resistencia vascular que anula *casi por completo* el aumento de la presión. El concepto "casi por completo" tiene importancia crucial en este caso. Las presiones impulsoras más elevadas producen también un flujo más elevado, pero no en grado proporcional. Considérese la figura 2-4. Dentro de los límites de las presiones arteriales medias que suelen encontrarse en el cuerpo humano (entre las líneas verticales entrecortadas de la fig. 2-4), el FSR varía sólo en grado modesto



**Figura 2-4.** Autorregulación del flujo sanguíneo renal (FSR). Posee un patrón similar al de la tasa de filtración glomerular.

cuando la presión arterial media cambia. Este fenómeno se debe en parte a una reacción directa del músculo liso vascular al estiramiento o la relajación, o sea a la reacción *miógena*, y en parte a las señales intrarrenales que se describen de manera breve. Además de conservar los cambios del FSR bastante pequeños, los procesos autorreguladores mantienen también muy pequeños los cambios de la TFG. Una vez más la TFG *aumenta* cuando la presión arterial lo hace, aunque no de manera sustancial.

¿Cómo funcionan los procesos intrarrenales? Muchos lo hacen mediante un proceso que recibió el torpe nombre de *retroalimentación tubuloglomerular*. Ésta es la retroalimentación desde los túbulos hacia el glomérulo (es decir, una influencia de fenómenos en los túbulos que se ejerce sobre los sucesos de los glomérulos). Aunque el mecanismo se retomará en el capítulo 7, por ahora la esencia de la retroalimentación tubuloglomerular puede resumirse como sigue: conforme la tasa de filtración de una nefrona individual aumenta o disminuye, la cantidad de sodio que escapa a la resorción en el túbulo proximal y el asa de Henle también lo hace. La mayor cantidad de sodio filtrado indica que queda más sodio en la luz de la nefrona y que más de éste fluye de la rama gruesa ascendente al túbulo distal. Recuérdese que a nivel de la división entre estos segmentos de la nefrona se encuentra la mácula densa, un grupo especial de células de la pared nefronal donde la nefrona pasa entre las arteriolas aferente y eferente (véase fig. 1-7). Las células de la mácula densa perciben la cantidad de sodio y cloruro que hay en la luz. Actúan en parte como detectores de la sal. Un resultado de las concentraciones cambiantes de cloruro de sodio luminal es el aumento o la disminución de la secreción de agentes transmisores hacia el espacio intersticial que afecta la filtración en el glomérulo cercano. Las grandes cantidades de sodio que fluyen más allá de la mácula densa ocasionan un descenso en la tasa de filtración; las concentraciones bajas de éste que fluyen más allá permiten que la tasa de filtración sea más elevada. Sucede como si cada nefrona ajustara su filtración de modo que se conserve la cantidad adecuada de sodio en la luz para que fluya más allá de la mácula densa. ¿Cómo puede la nefrona ajustar su filtración? Los agentes transmisores liberados por las células de la mácula densa sensibles a la sal producen vasoconstricción de la arteriola aferente y de esta manera reducen la presión hidrostática en los capilares glomerulares. Estos mismos agentes ocasionan también contracción de las células mesangiales glomerulares y de este modo reducen el coeficiente efectivo de filtración. Ambos procesos disminuyen la tasa de filtración de cada nefrona y la mantienen en un nivel apropiado para el resto de esta unidad.

En conclusión, cabe destacar que la autorregulación obstruye o disminuye las reacciones del FSR y la TFG a los cambios de la presión arterial, pero no previene por completo estos cambios.

## CONCEPTOS CLAVE



El FSR es mucho más elevado que el requerido para las necesidades metabólicas y está regulado por factores funcionales, no por la demanda metabólica.



El FSR varía con la presión impulsora y lo hace de manera inversa con la suma de las resistencias en la vasculatura renal.



La TFG varía con la presión de filtración neta y el coeficiente de filtración capilar.



*La presión arterial renal, las resistencias en las arteriolas aferente y eferente, y la presión oncótica del plasma determinan la presión de filtración neta.*



*El riñón cuenta con mecanismos autorreguladores que obstruyen los cambios del flujo sanguíneo y la TFG en respuesta a los cambios en la presión arterial renal.*



## PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 2-1. *Se sabe que una sustancia X se filtra con libertad. Por tanto toda la sustancia X que ingresa en los capilares glomerulares se filtra. ¿Cierto o falso?*
- 2-2. *La concentración de glucosa en el plasma es de  $W$   $\text{mg/dl}$  y la TFG es de  $125 \text{ ml/min}$ . ¿Cuánta glucosa se filtra por minuto?*
- 2-3. *La concentración de calcio dentro de la cápsula de Bowman es de  $3 \text{ meq/L}$ , en tanto que en el plasma es de  $5 \text{ meq/L}$ . ¿Por qué son diferentes estas concentraciones?*
- 2-4. *Una proteína tiene un peso molecular de  $30\,000$  y una concentración plasmática de  $100 \text{ mg/L}$ . La TFG es de  $100 \text{ L/día}$ . ¿Qué cantidad de esta proteína se filtra al día?*
- 2-5. *Se observa que un fármaco disminuye la TFG. Identifíquense cuatro posibles acciones de ese fármaco que podrían disminuirla.*
- 2-6. *Se observa que un fármaco ocasiona un incremento de la TFG sin cambios de la presión de filtración neta. ¿Qué podría estar haciendo ese fármaco?*
- 2-7. *Una persona recibe un medicamento que dilata la arteriola aferente y constriñe la arteriola eferente en la misma magnitud. Si se asume que la medicación no tiene otras acciones, ¿qué ocurre a la TFG, el FSR y la fracción de filtración de esta persona?*
- 2-8. *Se coloca una pinza alrededor de la arteria renal para reducir la presión arterial renal desde una media de  $120 \text{ mmHg}$  a una de  $80 \text{ mmHg}$ . ¿En qué grado puede predecirse que cambiará el FSR?*
  - A. *Disminuirá 33%*
  - B. *Cero*
  - C. *Disminuirá 5 a 10%*
  - D. *Aumentará 33%*

## OBJETIVOS

*El estudiante comprende los principios y las aplicaciones de la técnica de depuración.*

- ▶ *Define los términos depuración y tasa de depuración metabólica, y distingue entre depuración general y depuración renal.*
- ▶ *Lista la información necesaria para calcular la depuración.*
- ▶ *Describe los criterios que deben satisfacerse para una sustancia de modo que su depuración pueda emplearse como medida de la tasa de filtración glomerular; refiere qué sustancias se utilizan para medir la tasa de filtración glomerular y el flujo plasmático renal efectivo.*
- ▶ *Con base en los datos que recibe, calcula  $C_{Li}$ ,  $C_{PAH}$ ,  $C_{urea}$ ,  $C_{glucosa}$  y  $C_{Na}$ .*
- ▶ *Predice si una sustancia experimenta resorción neta o secreción neta al comparar su depuración con la de la inulina o su tasa de filtración con su tasa de excreción.*
- ▶ *Con base en los datos que recibe, calcula la tasa neta de resorción o secreción de cualquier sustancia.*
- ▶ *Con base en los datos que recibe, calcula la excreción fraccional de cualquier sustancia.*
- ▶ *Describe la manera de estimar la tasa de filtración glomerular a partir de la  $C_{Cr}$  y las limitaciones de este método.*
- ▶ *Refiere cómo se emplean las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina como indicadores de los cambios de la tasa de filtración glomerular.*

Una de las funciones cruciales de los riñones consiste en remover de la sangre los desechos metabólicos y las cantidades excesivas de sustancias ingeridas. El metabolismo genera los desechos nitrogenados como urea y creatinina, y los riñones se encargan de retirarlos del cuerpo. En condiciones normales la tasa de excreción promedio refleja la tasa a la que los procesos metabólicos vierten estas sustancias en la sangre, con lo que las conservan en equilibrio en el cuerpo. Otras más, cuya importancia es crucial para el funcionamiento normal, entre ellas sodio y potasio, entran al cuerpo por ingestión y los riñones las eliminan de éste. Tales tasas de excreción son paralelas a la tasa de ingestión a largo plazo pero se alteran de modo transitorio para reflejar otras necesidades, como la regulación de la presión arterial o la osmolalidad plasmática.



A menudo la eliminación de una sustancia del cuerpo se denomina *depuración*. En el contexto biomédico este término tiene tanto un significado general como uno renal específico. El significado general del término depuración es simplemente que una sustancia se remueve de la sangre por cualquiera de diversos mecanismos.

Por ejemplo, un fármaco puede depurarse por excreción en la orina o el excremento, o someterse a transformación por el hígado u otros tejidos periféricos hasta una forma inactiva. El término depuración renal significa que la sustancia se retira de la sangre y se *excreta en la orina*.

La *tasa* a la que algo se depura puede expresarse de diversas maneras. El término más claro es tasa de excreción. Si una sustancia deja el cuerpo a cierta cantidad por hora, ésta es una forma de cuantificar su depuración. Las unidades de la tasa de excreción expresan la cantidad que deja el cuerpo por unidad de tiempo. Otra forma de cuantificar la depuración de una sustancia consiste en calcular su vida media plasmática. El tiempo necesario para que la concentración plasmática disminuya a la mitad de su valor determinado es la vida media plasmática, o  $t_{1/2}$ . Las unidades indican tiempo. Otro modo más, que se desarrolla aquí, aplica un significado más específico a la palabra depuración. Tanto la depuración general como la depuración renal específica pueden expresarse como el *volumen de plasma por unidad de tiempo a partir del que se retira la totalidad de una sustancia*. En el caso de la depuración general esto suele denominarse *tasa de depuración metabólica* y como *depuración renal* cuando se refiere en específico a la depuración que los riñones efectúan.

## UNIDADES DE DEPURACIÓN

Puesto que con frecuencia las unidades de depuración son motivo de confusión para quien lee este concepto por primera vez, es necesario asegurarse de su significado. Primero, las unidades son de *volumen por tiempo* (no cantidades por tiempo). Considérese la depuración renal de una sustancia *X*. Supóngase que la sustancia tiene una concentración plasmática de 1 mg/dl y se excreta en la orina a un ritmo de 0.5 mg/min. Esto significa que 0.5 mg de la sustancia *X* debe retirarse del plasma sanguíneo cada minuto. En otras palabras, cualquier *volumen* de plasma que contenga 0.5 mg de sustancia *X* debe representar la depuración de esta sustancia cada minuto. Cada decilitro de plasma que entra al riñón lleva 1 mg de la sustancia *X*. Como 1 dl de plasma contiene 1 mg, la mitad de 1 dl (50 ml) contiene 0.5 mg. El plasma se depura de la sustancia a un ritmo de 50 ml/min (es decir, la depuración renal de la sustancia es de 50 ml/min). Nótese una vez más las unidades: volumen  $\times$  tiempo (esto es, volumen de plasma del que se remueve por completo [depura] una sustancia).

El significado general y el significado renal específico del término depuración puede ilustrarse mediante la comparación de las formas en que el cuerpo se hace cargo de dos sustancias con nombres que suenan parecidos pero que tienen propiedades muy diferentes: insulina e inulina. La *insulina* es la hormona pancreática familiar para todos que se encarga de regular la concentración sanguínea de azúcar (glucosa). Es una proteína con peso molecular de 5.8 kd, lo suficientemente pequeña para filtrarse con libertad por el glomérulo. Una vez en el espacio de Bowman, se desplaza con cada una de las otras sustancias que se filtran hacia el túbulo contorneado proximal, donde se capta sobre todo por endocitosis y se degrada hasta sus aminoácidos constituyentes. Es muy poca la insulina que escapa a esta captación y muy poca de la filtrada termina su recorrido a la orina. Por tanto el riñón participa en la depuración de insulina desde la sangre; sin embargo, como es tan poca la que aparece en la orina, la depuración *renal* específica de esta hormona es muy baja ( $< 1$  ml/min). No obstante, el cuerpo cuenta con mecanismos especiales para depurar la insulina y su tasa de depuración *metabólica* es muy alta (vida media menor de 10 min). Compárese ahora lo anterior con lo que ocurre con la inulina. La *inulina* es un almidón polisacárido cuyo peso molecular se aproxima a 5 kd. Como la

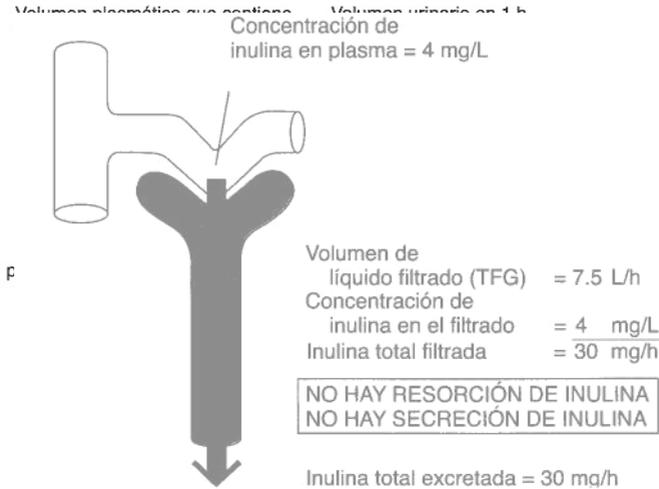
insulina, el glomérulo la filtra libremente pero la nefrona no la capta o transporta. Toda la inulina que se filtra recorre la nefrona y aparece en la orina. Por ello la depuración renal de la inulina es hasta cierto punto grande. La inulina que se encuentra en la sangre no es captada por otros tejidos y su única vía de excreción es el riñón. Como se verá más adelante, esto convierte la inulina en una sustancia muy especial para valorar la función renal.

### Cuantificación de la depuración

Considérese de nuevo una sustancia que se excreta en la orina.

 ¿Cómo se calcula la depuración en las unidades apropiadas? La cantidad que se excreta debe encontrarse en cierto volumen de orina y debe haberse encontrado en cierto volumen de plasma. Estos volúmenes se muestran como recuadros en la figura 3-1. El recuadro pequeño del lado derecho representa el volumen de orina producido en 1 h (50 ml o 0.5 dl). El recuadro más grande situado en el lado izquierdo representa el volumen de plasma que contenía la cantidad excretada. Es el volumen depurado de X. ¿Qué cantidad de X se excreta en 1 h? Es el producto de la concentración urinaria de X ( $U_X$ ) y la tasa de flujo urinario ( $V$ ) (es decir,  $60 \text{ mg/dl} \times 0.5 \text{ dl/h} = 30 \text{ mg/h}$ ). Esos mismos 30 mg/h depurados del plasma son al mismo tiempo un producto de la concentración y volumen plasmáticos. Como la concentración plasmática ( $P_X$ ) es de 1 mg/dl, se requieren 30 dl de plasma para movilizar la carga [por ejemplo, el volumen plasmático depurado en 3-1 h, la depuración de la sustancia X ( $C_X$ ), debe ser de 30 dl/h]. Estas relaciones se muestran como cifras en la figura 3-1, ecuación 3-1, y simbólicamente en la figura 3-1, ecuación 3-1a. Por último, ¿cómo se calcula de manera conveniente el valor de  $C_X$ ? Si cada lado de la ecuación 3-1 se divide entre  $P_X$ , se llega a  $C_X$  (valor ilustrado en forma numérica en la ecuación 3-2 y de modo simbólico en la ecuación 3-2a). En otras palabras, *la depuración de la sustancia X es la tasa de flujo de orina multiplicada*

**Figura 3-1.** Derivación de la fórmula de depuración básica



**Figura 3-2.** Control renal de la inulina, una sustancia que es filtrable pero que no se resorbe ni se secreta. Por ello, la masa de inulina excretada por unidad de tiempo es igual a la masa filtrada durante el mismo periodo. En consecuencia, como se explica en el texto, la depuración de inulina es igual a la tasa de filtración glomerular.

por la concentración de  $X$  en la orina y dividida entre la concentración plasmática de  $X$ . Mientras se habla de la cuantificación de la depuración obsérvase que el producto de la tasa del flujo de orina por la concentración urinaria es la tasa de excreción. Por tanto puede afirmarse también que la depuración de la sustancia  $X$  es el resultado de dividir la tasa de excreción entre la concentración plasmática (fig. 3-1, ecuación 3-2b).

Examínese ahora la depuración de varias sustancias que son importantes para cuantificar la función renal, empezando por la inulina.



La inulina, como se describió antes, es un polisacárido que se filtra con libertad y no se resorbe ni se secreta. Todo lo que se filtra se excreta. En consecuencia el volumen plasmático depurado por unidad de tiempo es el mismo que el de la tasa de filtración glomerular (TFG) (fig. 3-2). La depuración de inulina es en realidad el método clásico para medir la TFG. ¿Por qué tiene tanta utilidad la inulina a este respecto? La primera propiedad es su capacidad para filtrarse. Pasa hacia el espacio de Bowman en la misma proporción que el volumen filtrado. En segundo lugar, no puede moverse en ninguna dirección por la vía paracelular alrededor del epitelio tubular. Las uniones apretadas son demasiado restrictivas para permitir que los sacáridos de cualquier clase pasen a través de ellas. En tercer lugar, no existen mecanismos de transporte sobre las superficies apical o basolateral del epitelio tubular para captar inulina. Por último, no se encuentran enzimas (amilasas) en la luz tubular para que desdoblen la inulina. Por lo anterior ésta se filtra con libertad y toda la que se filtra recorre la nefrona hasta llegar a la orina.

¿Puede algo tener una depuración *más grande* que la TFG? De hecho sí. Una sustancia de esta clase es el paraaminohipurato (PAH).



Éste es un anión orgánico hidrosoluble pequeño (peso molecular de 194 D) que se filtra con libertad y se secreta también con avidez mediante el epitelio del tabulo proximal (por la vía transcelular). Su tasa de secreción es saturable. (Esto es, existe una tasa máxima de secreción de PAH hacia el tabulo. Estos sistemas de

transporte máximo tubular, o  $T_m$ , son frecuentes; véase cap. 4.) Sin embargo, a concentraciones plasmáticas bajas cerca de 90% del PAH que entra en el riñón se retira del plasma y se excreta en la orina. Por tanto su depuración es casi tan grande como el flujo plasmático renal. De hecho la depuración de PAH se emplea como medición del flujo plasmático renal, que suele denominarse *flujo plasmático renal efectivo* para indicar que su valor es un poco menor que el flujo plasmático renal verdadero.

Las sustancias mencionadas que se filtran con libertad hasta ahora tienen valores de depuración que se encuentran entre la TFG y el flujo plasmático renal. ¿Puede una sustancia libremente filtrada tener un valor de depuración *menor* que la TFG? Sí. ¡De hecho muchas sustancias que se filtran con libertad tienen valores de depuración de cero! Si una sustancia filtrada se retira por completo de la nefrona por resorción o degradación, nada aparecerá en la orina y su depuración será de cero. Ya se presentó un ejemplo: la insulina, que se degrada por completo. Otra es la glucosa, que en condiciones normales se resorbe en su totalidad.

Muchas sustancias libremente filtradas tienen valores de depuración menores que la TFG pero mayores de cero (p. ej., sodio, cloruro y urea). En ocasiones la depuración de algunas de estas sustancias es mayor que la TFG (p. ej., PAH y potasio). ¿Qué indica la depuración de una sustancia? Si se conocen la TFG (a juzgar por la depuración de la inulina) y la depuración de una sustancia determinada, cabe concluir que cualquier diferencia entre la depuración y la TFG representa secreción o resorción netas (o en síntesis renal unos cuantos casos). Si la depuración de una sustancia es justo igual a la TFG no habrán ocurrido resorción o secreción *netas*. Si la depuración es mayor que la TFG debe haber ocurrido secreción neta. Por último, si la depuración es menor que la TFG debe haberse producido resorción neta. La palabra *neta* es muy importante en esta descripción. Como se verá, diversas sustancias se resorben en ciertas regiones de la nefrona y se secretan en otras. El resultado neto de estos procesos es la suma de todo lo que ocurre a lo largo de la nefrona.

Para ilustrar estos conceptos se describirá la depuración del potasio. El potasio es un ion pequeño que se filtra con libertad. Cerca de 70% de la carga filtrada de este ion se resorbe en el tabulo proximal y alrededor de 20% más, en el asa de Henle. El resto de la nefrona tiene mecanismos tanto para secretar como para resorber potasio. Bajo ciertas condiciones (p. ej., cuando la ingestión de potasio es baja) la resorción domina, lo que reduce la excreción de potasio y en consecuencia su depuración. En otras situaciones (p. ej., después de ingerir las grandes cantidades de potasio contenidas en una fruta cítrica), la secreción domina. En este caso no sólo la cantidad antes resorbida se secreta de nuevo hacia el túbulo, sino que se secreta potasio adicional. El resultado es que se excreta más potasio que el que se filtra y que la depuración de potasio es mayor que la TFG.

### Método práctico para medir la TFG: depuración de creatinina



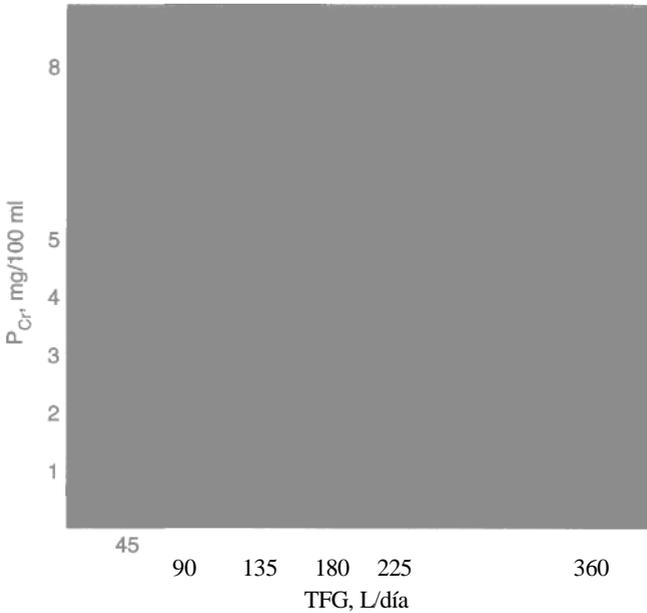
El estándar de oro para medir la TFG es la depuración de inulina, como ya se señaló, y este método se emplea en los estudios de investigación cuando se requiere obtener un valor muy preciso. Sin embargo, el método es engorroso porque la inulina debe administrarse por vía intravenosa y a un ritmo suficiente para mantener constante su concentración plasmática durante el periodo de formación y recolección de orina. Si la TFG es normal, 2.5 a 3.5% de la inulina plasmática se retira cada minuto y debe reemplazarse por vía intravenosa si se desea determinar con precisión la TFG. Para la valoración sistemática de la TFG de los pacientes hospitalizados se cuenta

con un método de más fácil ejecución: la depuración de creatinina. La creatinina es un producto terminal del metabolismo de la creatina que el músculo esquelético exporta de modo continuo hacia la sangre. La tasa es proporcional a la masa de músculo esquelético y la extensión a la que esta masa se conserve constante en un individuo específico hará que su producción de creatinina sea también constante. La creatinina se filtra con libertad y no se resorbe. No obstante, el túbulo proximal secreta una cantidad pequeña. Por este motivo la creatinina que aparece en la orina representa tanto un componente filtrado como uno secretado. A causa de la secreción, la depuración de creatinina es un poco mayor que la TFG. La fracción secretada suele ser de 10 a 20%, de modo que la depuración medida de creatinina sobreestima la TFG en el mismo porcentaje. Este grado de error es aceptable para la valoración sistemática de la TFG. ¿Cómo se mide la depuración de creatinina? Por lo general se recoge la orina del paciente durante 24 h y se toma una muestra de orina en algún momento durante el periodo de recolección. A continuación se investiga la concentración de creatinina en la sangre y la orina, y se aplica la fórmula de depuración (fig. 3-1, ecuación 3-2) para obtener la depuración de este aminoácido. Puesto que errores adicionales empañan aun en mayor grado este asunto (p. ej., errores en las determinaciones de las concentraciones plasmática y urinaria de creatinina o modificación de la secreción de esta última inducida por fármacos), el método no es perfecto. En el caso de un paciente con TFG muy baja, el componente secretado es una fracción hasta cierto punto más grande de la cantidad total excretada; por ello, la depuración de creatinina sobreestima de manera más grave la TFG en pacientes en los que ésta es más baja que en aquéllos con valores normales. De todas maneras, gracias a su costo bajo y la facilidad para medirla, la determinación de creatinina aún es el método más usual para la valoración sistemática de la TFG de los pacientes.

## CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CREATININA Y UREA COMO INDICADORES DE CAMBIOS DE LA TFG

Aunque la depuración de creatinina es un determinante clínico valioso de la TFG, en la práctica es mucho más frecuente medir la creatinina plasmática nada más y utilizar el valor obtenido como *indicador* de la TFG. Este criterio se justifica porque la mayor parte de la creatinina excretada logra ingresar al túbulo por filtración. Si se ignora la cantidad pequeña secretada, debe haber una correlación inversa excelente entre la concentración plasmática de creatinina y la TFG (fig. 3-3).

La concentración plasmática normal de creatinina de una persona se acerca a 1 mg/dl. Permanece estable porque cada día se excreta la cantidad de creatinina que se produce. Supóngase que un día la TFG disminuye de manera repentina en 50% porque se alojó un coágulo de sangre en la arteria renal. Ese día la persona filtra sólo 50% de la cantidad normal de creatinina, de modo que la excreción de ésta también se reduce en 50%. (Se está ignorando la contribución pequeña de la creatinina secretada.) Por tanto, si no se asume cambio alguno en la producción de creatinina, la persona entra en balance o equilibrio positivo con ésta y su concentración plasmática se eleva. Sin embargo, a pesar de la reducción persistente de 50% de la TFG, la creatinina plasmática no continúa en aumento de manera indefinida; más bien se estabiliza en 2 mg/dl (esto es, después de duplicarse). En este momento la persona de nuevo es capaz de excretar la creatinina a la tasa normal, por lo que vuelve al equilibrio con una concentración plasmática estable. La razón es que la reducción de 50% de la TFG quedó justamente superada por la duplicación de la concentración plasmática de creatinina, con restablecimiento de la



**Figura 3-3.** Relación de estado sostenido entre la TFG y la creatinina plasmática si se asume que la creatinina no se secreta.

carga filtrada de ésta hasta el valor normal. Para comprender este aspecto asúmase que el volumen original de filtración diaria es de 180 L (1 800 dl).

Estado normal original:

$$\text{Creatinina filtrada} = 1 \text{ mg/dl} \times 1\,800 \text{ dl/día} = 1\,800 \text{ mg/día}$$

Nuevo estado sostenido estable:

$$\text{Creatinina filtrada} = 2 \text{ mg/dl} \times 900 \text{ dl/día} = 1\,800 \text{ mg/día}$$

Este es un punto de gran importancia: en el nuevo estado sostenido, la excreción de creatinina es normal (la persona se encuentra *en equilibrio*) a causa de la duplicación de la concentración plasmática de ésta. En otras palabras, la excreción de creatinina está por debajo de lo normal sólo en forma *transitoria* hasta que su concentración plasmática se eleva en la misma proporción en la que la TFG disminuyó.

¿Qué pasaría si luego la TFG cayera a 300 dl/día? Una vez más ocurriría retención de creatinina hasta que se estableciera un nuevo estado sostenido (es decir, hasta que la persona filtrara otra vez 1 800 mg/día). ¿Cuál sería el nuevo valor de la creatinina plasmática?

$$1\,800 \text{ mg/día} = P_{Cr} \times 300 \text{ dl/día}$$

$$P_{Cr} = 6 \text{ mg/dl}$$

El incremento de la creatinina plasmática es resultado directo de la disminución de la TFG. Por tanto una sola medición de la creatinina plasmática es un *indicador* razonable de la TFG. Sin embargo, no es del todo preciso por diversos motivos: 1) como en

condiciones anteriores, se secreta algo de creatinina, 2) no hay manera de conocer con exactitud el valor original de la creatinina de la persona cuando su TFG era normal y 3) es posible que la producción de creatinina no se mantenga por completo sin cambios. No obstante, el valor *creciente* de la creatinina plasmática es una advertencia de un posible problema renal.

Como la urea se controla también por filtración, el mismo tipo de análisis sugiere que la medición de la concentración plasmática de urea podría servir como indicador de la TFG. Pero es un indicador mucho menos preciso que la creatinina plasmática porque los límites de las concentraciones normales de urea en plasma varían con amplitud, según la ingestión de proteínas y los cambios del catabolismo tisular, y porque la excreción de urea se encuentra bajo regulación hormonal parcial.

## CONCEPTOS CLAVE



La depuración tiene tanto un significado general que describe la pérdida de material del cuerpo como un significado renal específico que explica la capacidad del riñón para remover sustancias de la sangre. La depuración renal se expresa siempre en unidades de volumen por tiempo.



La depuración renal de una sustancia X se cuantifica mediante una fórmula general de depuración que relaciona el flujo de orina con las concentraciones urinarias y plasmáticas:



La depuración de inulina se emplea para medir la TFG porque esta sustancia se filtra con libertad y no se secreta ni se resorbe.



La depuración de paraaminohipurato se utiliza como una estimación práctica del flujo sanguíneo renal.



La depuración de creatinina se usa como una estimación práctica de la TFG.



## PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 3-1. El laboratorio del hospital informa que la depuración de creatinina de un paciente es de 120 g/día. Este valor es
- Normal
  - Mucho menor que lo normal
  - No interpretable como el número que se presenta

- 3-2. Se sabe que una sustancia se depura del cuerpo tanto por excreción renal como por mecanismos extrarrenales. ¿Es la depuración renal más elevada, más baja o igual que la tasa de depuración metabólica?
- 3-3. El incremento de la concentración plasmática de inulina durante su administración produce uno de los siguientes aspectos de su depuración renal:
- Aumento
  - Disminución
  - Ningún cambio
- 3-4. La depuración de la sustancia A es menor que la de inulina determinada al mismo tiempo. Ofrézcanse tres posibles explicaciones.
- 3-5. La depuración de la sustancia B es mayor que la de inulina determinada simultáneamente. ¿Cuál es la posible explicación?
- 3-6. Liste las siguientes sustancias en orden de depuración renal decreciente: glucosa, urea, sodio, inulina, creatinina, PAH.
- 3-7. Durante un experimento de depuración se obtuvieron los resultados de prueba siguientes:
- $U_{in} = 50 \text{ mg/L}$   
 $P_{in} = 1 \text{ mg/L}$   
 $V = 2 \text{ mL/min}$   
 $U_{Na} = 75 \text{ mmol/L}$   
 $P_{Na} = 150 \text{ mmol/L}$
- ¿Cuál es la excreción fraccional de sodio?
- 3-8. Un mes después que se destruyó 80% de las nefronas, ¿cuál será la concentración sanguínea de urea si se asume que era de 5 mmol/L antes que la enfermedad ocurriera y que las proteínas dietéticas permanecen iguales?
- 25 mmol/L
  - 5 mmol/L
  - 6 mmol/L
  - Continuamente creciente

# Mecanismos básicos de transporte

## 4

### OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende los mecanismos básicos de la resorción y la secreción tubulares:*

- ▶ *Define y explica las principales características de la difusión, la difusión facilitada, el transporte activo primario, el transporte activo secundario (inclusive simparte y antiporte) y la endocitosis.*
- ▶ *Describe los principales componentes morfológicos de un tejido epitelial, entre ellos luz, serosa, intersticio, membranas apical y basolateral, uniones apretadas y espacios laterales.*
- ▶ *Define cómo los mecanismos mencionados en el objetivo 1 pueden combinarse para lograr la resorción transeelular activa en los tejidos epiteliales.*
- ▶ *Define el transporte paracelular y distingue entre éste y el transeelular.*
- ▶ *Define osmolalidad y osmolaridad, y aclara por qué el término osmolaridad suele emplearse para hacer una aproximación de la osmolalidad.*
- ▶ *Describe el significado de la expresión "el agua sigue a los osmoles"*
- ▶ *Describe de manera cualitativa las fuerzas que se encargan del movimiento del líquido resorbido desde el intersticio hacia los capilares peritubulares.*
- ▶ *Compara las fuerzas de Starling que gobiernan la filtración glomerular con las que regulan la absorción capilar peritubular.*
- ▶ *Compara los conceptos de  $T_m$  y transporte de gradiente limitado.*
- ▶ *Describe tres procesos que pueden producir transporte bidireccional de una sustancia en un segmento tubular único; explica las consecuencias de los sistemas de bombeo de fugas.*
- ▶ *Compara los epitelios "apretados" con los epitelios "con fugas."*



Los procesos básicos de resorción y secreción tubulares que se mencionaron por primera vez en el capítulo 1 comprenden cruzar dos barreras: el epitelio tubular y las células endoteliales que revisten los capilares peritubulares. (Por el momento se omitirá hablar de las sustancias que el epitelio renal sintetiza o degrada.) En el caso de las sustancias resorbidas, la barrera de células endoteliales de los capilares peritubulares es como la de otros muchos lechos capilares periféricos del cuerpo: los solutos cruzan la barrera capilar peritubular por la membrana basal y después por las ventanas o agujeros de las células endoteliales. En el caso de las sustancias secretadas, el cruce del endotelio es semejante al proceso de filtración que ocurre en los capilares

glomerulares, pero se dirige "corriente arriba" en el sentido de que el *volumen* se mueve del intersticio al capilar (como parte del proceso de resorción tubular), en tanto que la sustancia secretada viaja en la dirección opuesta. Sin embargo, como el endotelio es muy permeable a los solutos pequeños, es muy posible que lo anterior ocurra en presencia de un gradiente de concentración adecuado.

## CRUCE DE LAS BARRERAS EPITELIALES



El cruce del epitelio que reviste el tabulo puede efectuarse en una sola etapa o en dos. La *viaparacelular* (etapa única) se utiliza cuando la sustancia se desplaza *alrededor* de las células (es decir, por la matriz de las uniones apretadas que unen cada célula epitelial con su vecina)(fig. 4-1). Sin embargo, más a menudo la sustancia viaja *a través* de las células, lo que es un proceso de dos etapas: a través de la membrana apical que mira hacia la luz tubular y a través de la membrana basolateral que mira hacia el intersticio. Ésta es la llamada vía *transcelular*.

Las sustancias cruzan las diversas barreras mediante una serie de mecanismos. Las clases generales de estos mecanismos no son distintas de las que se emplean en otras partes del cuerpo para el transporte de las sustancias a través de las membranas celulares. Estos mecanismos pueden considerarse como una caja de herramientas fisiológicas. Las células renales recurren a los juegos de herramientas más adecuados para desempeñar su tarea. Las clases generales de mecanismos que se usan para atravesar las barreras se ilustran en la figura 4-2.

### Movimiento por difusión

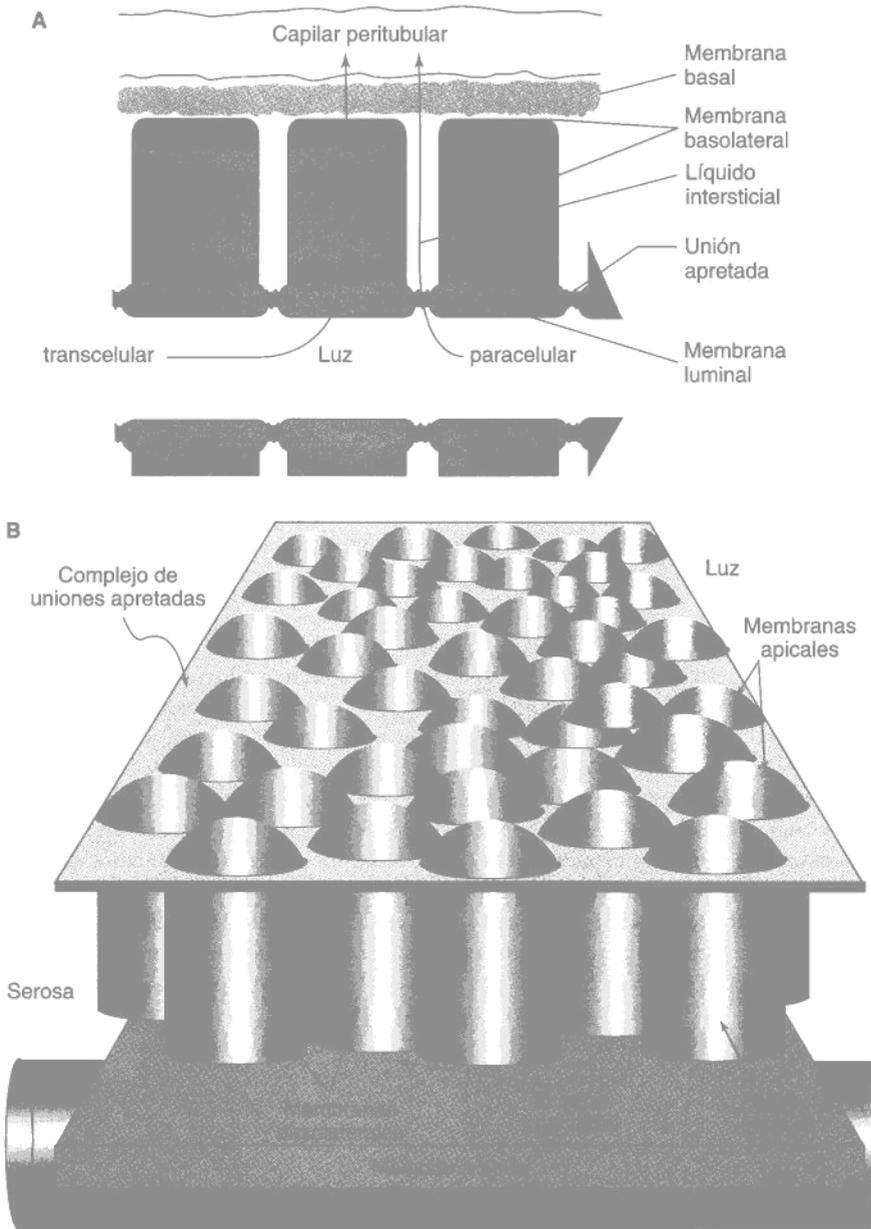
La difusión es el movimiento frenético al azar de moléculas libres que se encuentran en solución (como las pelotitas contenidas en las urnas que se utilizan para los sorteos de la lotería). Ocorre *difusión neta* a través de una barrera (es decir, se mueven más moléculas en una dirección que en la otra) si hay una fuerza impulsora (un gradiente de concentración o, en el caso de las moléculas cargadas, un gradiente de potencial) y si la barrera es permeable. Esto se aplica a casi todas las sustancias que cruzan la barrera endotelial que reviste los capilares peritubulares. También se aplica a las sustancias que toman la vía paracelular alrededor del epitelio tubular, así como a algunas otras que toman la vía transcelular a través de las membranas. Las sustancias que son solubles en lípidos (liposolubles), como los gases sanguíneos y los esteroides, pueden difundirse en forma directa a través de la bicapa lípida.

### Movimiento por canales

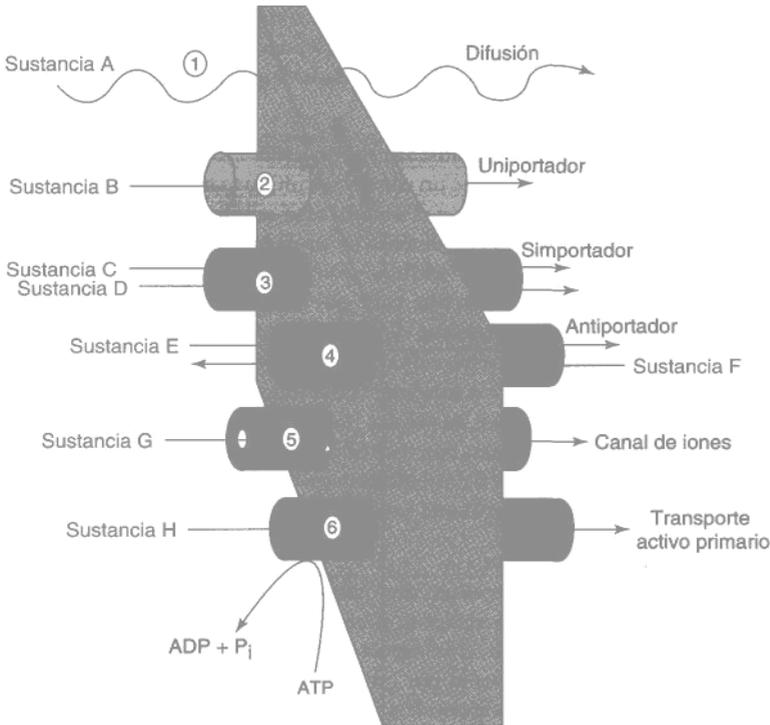
La mayor parte de las sustancias con importancia biológica no puede penetrar las membranas lípidas.



Para cruzar una membrana deben pasar por proteínas membranosas integrales específicas, que se clasifican en las categorías de *canales* y *transportadores* (véase fig. 4-2). Los canales son poros pequeños (proteínas con un "canal" o vía por su interior) que permiten, según su estructura, la difusión por ellos de agua o solutos específicos. Por este motivo se emplean los términos *canal del sodio* y *canal del potasio* para designar los canales que permiten la difusión de estas clases de moléculas. Las acuaporinas son canales selectivamente permeables al agua. El movimiento por los canales es pasivo (es decir, no requiere energía externa). La energía que impulsa la difusión es inherente al gradiente de concentración o, en términos estrictos, al gradiente electro-



**Figura 4-1.** Representación esquemática del epitelio tubular. Las uniones apretadas pueden visualizarse de manera tridimensional como la lámina de plástico que mantiene juntas seis latas de una bebida gaseosa; en este caso cada célula es una de las latas.



**Figura 4-2.** Mecanismos básicos del transporte transmembranoso de solutos. Véanse los detalles en el texto.

químico, porque los iones se conducen a través de canales y alrededor de las células por la vía paracelular no sólo mediante gradientes de concentración sino también de voltaje. Los canales constituyen un mecanismo para mover con rapidez a través de las membranas grandes cantidades de sustancias específicas que de otra manera se difundirían con lentitud o no lo harían. La cantidad de material que pasa a través de un canal de iones puede controlarse mediante la abertura y el cierre del poro de dicho canal.

### Movimiento mediante transportadores

El genoma humano codifica gran variedad de proteínas que funcionan como transportadores, todas ellas con nombres y acrónimos que inundan las publicaciones de fisiología. Los transportadores, como los canales, permiten el flujo transmembranoso de un soluto al que la bicapa lípida es por lo demás impermeable. Los canales pueden transportar grandes cantidades de materiales a través de las membranas en un periodo muy breve, pero en muchos casos no distinguen bien entre las sustancias que transportan; esto es, a menudo su especificidad es hasta cierto punto baja. Sin embargo, a diferencia de los canales, muchos transportadores son en extremo específicos y sólo mueven una sustancia o en el mejor de los casos un pequeño grupo de ellas. Por otra parte, la especificidad también suele acoplarse con una tasa más baja de transporte porque los solutos que se mueven se fijan con mucha más firmeza a las proteínas transportadoras. Más aún, las proteínas de esta clase deben

experimentar un ciclo más elaborado de cambio de configuración para llevar el soluto de n lado de la membrana al otro. Para evitar la complejidad innecesaria, los transportadores pueden agruparse en categorías según sus propiedades funcionales básicas.

### UNIPORTADORES

Los *uniportadores* permiten el movimiento de una sola clase de soluto a través de la membrana. La diferencia básica entre un canal y un uniportador consiste en que el canal es un agujero minúsculo, en tanto que el uniportador requiere que el soluto se fije a un sitio que está disponible de manera alternada en un lado de la membrana y luego en el otro (como cuando se ingresa en un vestíbulo por una puerta exterior y después se deja este sitio para entrar en la habitación que sigue por una puerta interior). El movimiento a través de un uniportador suele llamarse *difusión facilitada* porque, como la difusión, es impulsado por gradientes de concentración, pero el material transportado pasa a través de la proteína uniportadora más que a través de la membrana. Un grupo de uniportadores de importancia crucial para todas las células incluye los que facilitan el transporte de glucosa por las membranas celulares. Son miembros de la familia GLUT de proteínas que permiten, en las células epiteliales del túbulo proximal del riñón, que la glucosa se mueva desde el citosol a través de la membrana basolateral hacia el interior del intersticio.

### SIMPORTADORES Y ANTIPTORTADORES

Los *simportadores* y *antiportadores* mueven dos o más clases de solutos en la misma dirección a través de una membrana (simportadores) o en direcciones transmembranosas opuestas (antiportadores). En la bibliografía, el transporte por un simportador a veces se denomina *cotransporte*, en tanto que el efectuado por un antiportador se conoce como *transporte de recambio* (o *intercambio*) o *contratransporte*. Por tanto, existen simportadores que mueven sodio y glucosa juntos hacia el interior de las células (miembros de la familia SGLT de proteínas) y simportadores que mueven sodio, potasio y cloruro al mismo tiempo al interior celular. En el caso de la familia SGLT de proteínas, cada ciclo de transporte traslada una molécula de glucosa y uno o dos iones de sodio, lo que depende de la proteína SGLT particular. Se describen antiportadores que introducen sodio en la célula y extraen protones de ésta (con frecuencia denominados intercambiadores o recambiadores de sodio e hidrógeno, y que son miembros de la familia NHE de proteínas). Otro antiportador clave en muchas células, entre ellas las renales, transporta cloruro en una dirección y bicarbonato en la dirección opuesta.

Todo el transporte molecular requiere energía. En el caso de la difusión a través de un canal o del movimiento por un uniportador, la energía se encuentra inherente en el gradiente electroquímico para el soluto. En los casos de simportadores y antiportadores, por lo menos uno de los solutos se mueve corriente abajo por un gradiente electroquímico y provee la energía para desplazar a uno o más de los otros solutos corriente arriba por dicho gradiente. El movimiento de cualquier soluto corriente arriba por su gradiente electroquímico se denomina *transporte activo*. Para los simportadores y antiportadores que no hidrolizan el ATP, el transporte activo se denomina transporte activo *secundario* porque la energía se recibe en forma indirecta del transporte de otro soluto más que directamente a partir de una reacción química. En un gran número de casos el sodio es uno de los solutos que un simportador o un antiportador mueve para brindar energía. La energética de la distribución del sodio favorece siempre la entrada (es decir, si está presente un canal de sodio, entrará sodio en la célula, no saldrá de ella). Cuando el movimiento de sodio se acopla con el de otro soluto, como sucede con el antiporte de sodio y protón (intercambio), el sodio entra de manera pasiva y el otro soluto se desplaza en dirección opuesta de modo activo *si* la energía obtenida del movimiento del sodio corriente abajo por su gradiente electroquímico es mayor que la necesaria para

mover el otro soluto corriente arriba por su gradiente. La estequiometría es importante aquí. La energía disponible de un gradiente se multiplica por el número de moléculas que se desplazan por ciclo de transporte. Por ejemplo, algunas proteínas SGLT mueven dos iones de sodio por ciclo de transporte, en tanto que otras, sólo uno. Hay más energía disponible para transportar en forma activa glucosa mediante una proteína SGLT que mueve dos iones de sodio que por una que transporta nada más un ion de sodio por molécula de glucosa. Otro ejemplo es el transporte acoplado de bicarbonato y sodio. Un simportador importante del túbulo proximal es el llamado transportador NBCe, que mueve tres iones de bicarbonato y uno de sodio por ciclo de transporte. El gradiente electroquímico para el bicarbonato ocurre directamente hacia el exterior y la energía que se obtiene al mover tres iones de bicarbonato en esa dirección es mayor que la que se requiere para mover también hacia el exterior un ion de sodio. En consecuencia este transportador desplaza estos solutos hacia el exterior, *corriente arriba* del gradiente electroquímico para el sodio.

#### TRANSPORTADORES ACTIVOS PRIMARIOS

Son proteínas de membrana capaces de mover uno o más solutos corriente arriba por sus gradientes electroquímicos mediante el uso de la energía obtenida de la hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP). Todos los transportadores que mueven solutos de esta manera son ATP-asa (es decir, su estructura es tanto la de una enzima que desdobra el ATP como la de un transportador que tiene sitios de fijación que se abren de modo alterno hacia un lado y luego hacia el otro de la membrana). Entre los transportadores activos primarios claves del riñón está la ubicuita Na-K-ATP-asa (a menudo llamada "bomba de sodio"), de la que todas las células del cuerpo contienen alguna isoforma. Este transportador desplaza al mismo tiempo sodio contra su gradiente electroquímico al exterior de la célula y potasio, también contra su gradiente, al interior de ésta. La estequiometría es de tres iones de sodio y dos iones de potasio por cada molécula de ATP hidrolizada. Otros sistemas de transporte activo primario de importancia crucial son el constituido por un grupo de H-ATP-asa, que saca protones de las células, y el de una serie de Ca-ATP-asa, que extrae calcio de ellas. Todas estas ATP-asa pertenecen a una gran familia de proteínas transportadoras homologas.

### **ENDOCITOSIS Y TRANSCITOSIS MEDIADAS POR RECEPTORES**

Casi todos los procesos de secreción y resorción de solutos que se estudian en esta obra recurren a cierta combinación del grupo de mecanismos de permeabilidad de la membrana recién descrito. Otro proceso de transporte de solutos de cierta importancia es la llamada *endocitosis mediada por receptor*. En este caso un soluto, por lo general una proteína, se fija a un sitio sobre la superficie apical de una célula epitelial y luego un parche de membrana que lleva consigo el soluto fijo se interna como una vesícula en el citoplasma. Los procesos subsecuentes degradan después la proteína hasta sus aminoácidos constituyentes, que se transportan a través de la membrana basolateral y hacia la sangre.

Para unas cuantas proteínas, en particular las inmunoglobulinas, la endocitosis puede ocurrir en las membranas apical o basolateral, tras lo cual las vesículas endocíticas permanecen intactas y se transportan a la membrana celular opuesta, en la que experimentan exocitosis para liberar la proteína intacta. Tal *transcitosis* es muy importante en los mecanismos renales de defensa del huésped y en la prevención de las infecciones de vías urinarias.

### **Flujo hidrostático, osmosis y presión osmótica**

La presión hidrostática (presión hidráulica) impulsa el flujo del volumen de filtración a través de las paredes endoteliales de los capilares glomerulares (proceso de filtración descrito

en el capítulo 2). La función de las proteínas plasmáticas en la generación de la presión oncótica que se opone a la filtración ya se describió. Ahora se estudiará su función un poco más a fondo, junto con la función general de los solutos para controlar el flujo de volumen a través de una barrera.



En tanto los solutos tengan la misma permeabilidad membranal que el agua, se moverán de manera conjunta con el agua filtrada o el agua resorbida y tendrán la misma concentración en el filtrado que en el plasma. Los solutos desempeñan una función diferente cuando una barrera (capa epitelial o membrana celular) es menos permeable a ellos que al agua.

Los solutos disueltos en agua reducen la concentración de ésta y por tanto disminuyen la tendencia del agua a difundirse hacia fuera de la solución. Las soluciones que contienen solutos a gran concentración se caracterizan por contener una más baja de *agua*. Por ello, cuando una barrera separa soluciones con concentraciones diferentes de solutos, el agua pasa desde la solución más diluida hacia la más concentrada (es decir, desde el sitio en el que el *agua* está más concentrada hacia el lugar en que lo está menos). Este proceso se denomina *osmosis*. La capacidad de los solutos para disminuir la concentración de agua se denomina *osmolalidad*. Es una función tanto de la *concentración* de solutos como de la *clase* de éstos. Por ejemplo, las proteínas son mejores que los azúcares y los azúcares mejores que los iones pequeños para disminuir la concentración de agua.



La osmolalidad se expresa en unidades de osmoles por kilogramo de agua (o, con más frecuencia, miliosmoles por kilogramo). A menudo la osmolalidad se denomina *presión osmótica*.



Los términos osmolalidad y presión osmótica tienen el mismo significado; nada más se expresan en unidades diferentes (1 mosm/kg = 19.3 mmHg de presión osmótica). Decir que una solución tiene una presión osmótica elevada significa que su osmolalidad es alta. En el caso de una membrana celular o una capa epitelial en la que las soluciones que se encuentran en ambos lados tienen osmolalidades diferentes, el agua pasará por osmosis *hacia* el lado que tiene la osmolalidad más alta. Una manera conveniente de expresar lo anterior es decir que "el agua sigue a los osmoles".

Lo siguiente es un aspecto de importancia crucial: la osmolalidad (presión osmótica) sólo es eficaz para impulsar la osmosis cuando la barrera es menos permeable a los solutos que al agua. (Imagínese una barrera de malla de gallinero. Sin considerar las concentraciones de los solutos, no ocurriría osmosis a través de ella porque no habría restricción a la difusión de los solutos.) En las barreras endoteliales de los capilares glomerulares y los peritubulares, la mayor parte de los solutos tiene la misma permeabilidad a través de los agujeros o ventanas que el agua y por tanto no influye en el movimiento de esta última. Sin embargo, las membranas no son permeables a las grandes proteínas plasmáticas y éstas influyen en el movimiento del agua. La presión osmótica que resulta sólo de las proteínas (ignorando todo lo demás) se denomina *presión coloidosmótica* o *presión oncótica*. La presión coloidosmótica es un componente de las fuerzas de Starling que gobiernan la filtración y la absorción a través de las capas endoteliales. En otras barreras, de manera específica la cubierta epitelial de los túbulos renales, las permeabilidades a los solutos casi siempre son más bajas que la permeabilidad al agua. En consecuencia todos los solutos contribuyen a impulsar el flujo del agua. En esta situación *toda* la osmolalidad, no sólo el componente de esta resultante de las proteínas, es importante.



Conocer la osmolalidad de una solución es imposible sin medirla (no puede calcularse aun si se conocen las concentraciones de todo lo que se encuentra en solución. Para algunos solutos pueden consultarse ciertos cuadros y a continuación efectuar interpolaciones entre los valores contenidos en ellos. No se cuenta con cuadros de esta clase para la mayor parte de los solutos.) Sin embargo, es posible

obtener una idea burda de la osmolalidad o "estimación supuesta" de ella a partir de una cantidad relacionada que se denomina *osmolaridad*. La osmolaridad es la simple suma de las concentraciones molares de todos los solutos con independencia de su clase. La osmolaridad se expresa en unidades de osmoles por litro (o, por lo general, miliosmoles por litro). Una solución que contiene 140 meq/L de sodio, 140 meq/L de cloruro y 10 mmol/L de glucosa tiene una osmolaridad de 290 mosm/L ( $140 + 140 + 10 = 290$ ). Por fortuna, cuando la osmolalidad se mide (miliosmoles por kilogramo de agua) y la osmolaridad se calcula a partir de los ingredientes de una solución (miliosmoles por litro) los resultados suelen encontrarse con una diferencia dentro de 10% entre sí. Por comodidad, los fisiólogos suele calcular la osmolaridad, luego *la llaman* osmolalidad y aceptan el error en este cálculo como el precio que debe pagarse por dicha comodidad.



La solución salina isotónica (solución de NaCl a 0.9%, o de NaCl de 154 mmol/L) ilustra con claridad la diferencia entre osmolalidad y osmolaridad. Pista solución se emplea a menudo para el tratamiento de los pacientes por vía IV en el hospital porque tiene la misma osmolalidad que el plasma humano (280 a 290 mosm/kg). La osmolaridad de esta solución es de  $154 + 154 = 308$  mosm/L, pero la osmolalidad, cuando se mide, es de 287 mosm/kg.

## MECANISMOS DE TRANSPORTE EN LA RESORCIÓN

Desde el punto de vista cuantitativo, la mayor parte del transporte que ocurre en el riñón consiste en resorción. Casi la totalidad de los 180 L de agua y los varios kilogramos de sal que se filtran cada día hacia el interior del espacio de Bowman de los glomérulos deben resorberse, junto con grandes cantidades de otras muchas sustancias. Gran parte de la resorción es *isoosmótica*, lo que significa que se resorben agua y solutos en las mismas proporciones. Recuérdese que la filtración en el glomérulo es isoosmótica. Casi todos los solutos (salvo las grandes proteínas plasmáticas) pasan del plasma al filtrado en igual proporción que el agua; por ello su concentración en el filtrado glomerular es la misma que en el plasma. En el túbulo proximal, donde la mayor parte de la resorción ocurre, el proceso es casi isoosmótico. En las porciones ulteriores de la nefrona la resorción es por lo general no isoosmótica (un aspecto de importancia crucial para la capacidad del cuerpo de regular por separado el equilibrio de solutos y agua).

Casi todos los solutos resorbidos en el túbulo proximal consisten en sodio y aniones que deben acompañarlo a fin de conservar la electroneutralidad: sobre todo cloruro y bicarbonato. Estos solutos se remueven de la luz tubular y pasan al intersticio mediante una combinación de los procesos que se describieron antes. De este modo se transfiere una gran cantidad de solutos desde la luz hacia el intersticio. lo que establece un gradiente osmótico que favorece el movimiento paralelo de agua. El epitelio del túbulo proximal es muy permeable al agua y ésta, en una cantidad sustancial, sigue de hecho a los solutos desde la luz hacia el intersticio. El agua se desplaza en iguales proporciones que la carga de solutos, de manera que tanto el líquido que se remueve de la luz como el que permanece en ella son en esencia isoosmóticos en relación con el filtrado original (es decir, tienen la misma osmolalidad). Se dice "en esencia" porque debe haber *alguna* diferencia en la osmolalidad para inducir el movimiento del agua, pero en el caso de una barrera epitelial (como la del túbulo proximal) que es muy permeable al agua, basta con una diferencia de 1 mosm/kg o menos para impulsar la resorción de agua.

La presión hidrostática tubular es varios milímetros de mercurio más alta que la presión hidrostática intersticial y este gradiente de presión también favorece la resorción. Sin embargo, ésta es una influencia pequeña bajo condiciones ordinarias. Requiere un

gradiente de presión hidrostática de 19.3 mmHg que actúe como fuerza impulsora equivalente a la de un gradiente osmótico de 1 mosm/kg, y la diferencia de presión hidrostática no suele exceder 5 a 8 mmHg.

Una vez en el intersticio, los solutos y el agua se desplazan hacia los capilares peri-tubulares y vuelven a la circulación general. De otro modo el riñón se hincharía sin límites.



Por fortuna las fuerzas de Starling que actúan a través de los capilares peritubulares favorecen la resorción. La presión hidráulica capilar, que era de unos 60 mmHg en los capilares glomerulares, disminuyó después a cerca de 15 a 20 mmHg, y la presión oncótica del plasma, resultante de la filtración en los capilares glomerulares, se elevó a más de 30 mmHg (cuadro 4-1). Por tanto, la presión de filtración neta es ahora una presión de absorción neta y se resorbe líquido hacia los capilares peritubulares. El estudiante avezado puede apreciar que si las fuerzas de Starling corticales son anormales (p. ej., presión oncótica del plasma baja como cuando la enfermedad hepática impide la producción normal de albúmina sérica), la absorción de líquido desde el intersticio cortical puede tornarse lenta, lo que producirá una acumulación de este líquido que inhibe su propio movimiento de la luz tubular al intersticio. Esto podría culminar en aumento de la excreción desde el cuerpo.

Conforme la sangre fluye por los capilares peritubulares se produce difusión rápida de moléculas individuales en vaivén entre el plasma capilar y el líquido intersticial. El volumen total del espacio intersticial es apenas 4% del volumen cortical total y el volumen vascular es un poco mayor. Dado el flujo sanguíneo renal muy elevado, las concentraciones de solutos del líquido intersticial son esencialmente iguales a las de la sangre que riega la corteza. La composición del líquido del intersticio cortical se mantiene bastante similar a la del plasma (pero sin las proteínas de éste) aunque grandes cantidades de solutos cruzan en forma continua por el intersticio desde el túbulo hacia la sangre.

Con todos estos factores como fondo se examinará más de cerca el modo en que las sustancias se resorben. Puede adoptarse un criterio antropomórfico y preguntarse "Si soy

**Cuadro 4-1.** Fuerzas estimadas que participan en el movimiento de líquido desde el intersticio hacia los capilares peritubulares\*

Fuerzas	mm Hg
1 A favor de la captación	
a Presión hidráulica intersticial, $P_{int}$	3
b Presión oncótica en los capilares peritubulares, $\pi_{PC}$	33
2 En contra de la captación	
a Presión hidráulica en los capilares peritubulares, $P_{PC}$	20
b Presión oncótica intersticial, $\pi_{int}$	6
3 Presión neta para la captación (1-2)	10

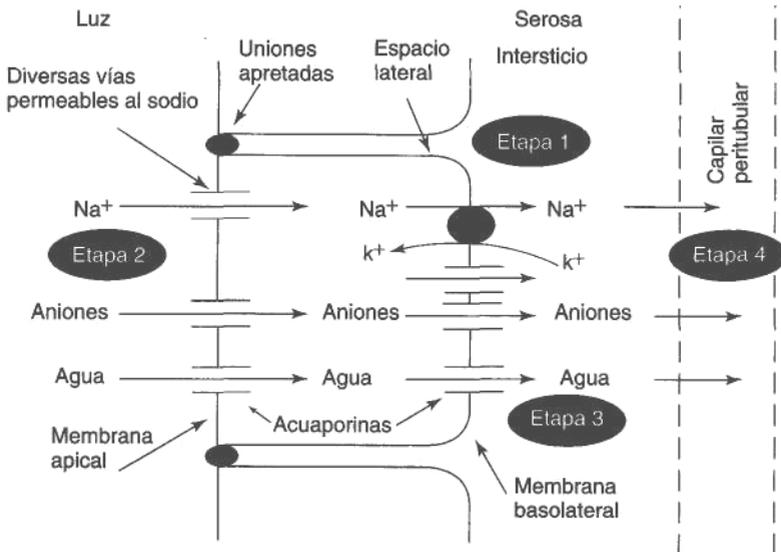
\* Los valores de las presiones hidráulica y oncótica peritubulares capilares son de las porciones iniciales del capilar. Desde luego la presión oncótica se reduce conforme entra líquido libre de proteínas (es decir, conforme la absorción ocurre), pero no disminuiría por debajo de 25 mmHg (valor del plasma arterial) aun si todo el líquido originalmente filtrado a nivel del glomérulo se absorbiera.

una molécula colocada en la luz, ¿qué es lo que me induce a pasar a través de la capa epitelial en vez de permanecer, simplemente, en el sitio donde estoy?

### Transporte epitelial generalizado: vía transcelular



El transporte epitelial requiere que las células epiteliales estén *polarizadas* (es decir, las proteínas presentes en las porciones apical y basolateral de la membrana no son las mismas). Esta polarización puede promover el flujo neto de sodio de la luz a la serosa, lo que constituye la pieza maestra de la que depende el transporte de cada sustancia distinta. La figura 4-3 muestra la morfología de un epitelio renal generalizado en el que el transporte de sal y agua puede considerarse como un proceso de cuatro etapas. La etapa 1 es la expulsión activa de sodio por la vía de la Na-K-ATP-asa de la célula a la serosa (intersticio). Esto crea una concentración baja de sodio dentro de la célula, de modo que éste se desplaza cuesta abajo de la luz al interior de la célula mediante diversos simportadores, antiportadores y canales. Un participante clave en el túbulo proximal es el antiportador de sodio y protones (isoforma NHE-3) que se estudiará con mayor amplitud más adelante. La consecuencia de este movimiento transcelular del sodio es la separación de la carga (exceso de  $\text{Na}^+$  en el lado seroso) que promueve la etapa 2, el movimiento de aniones para equilibrar la carga positiva. La acumulación de sodio y aniones en el espacio intersticial produce un gradiente osmótico de la luz a la serosa que facilita el movimiento



**Figure 4-3.** Etapas del transporte de solutos y agua de la luz tubular al capilar peritubular. Todo lo que sucede depende de la etapa 1, que es la expulsión activa de sodio hacia el intersticio, y ocurre de manera lógica en relación con ella. Esto induce un transporte paralelo de aniones (etapa 2). El paso de sodio y aniones genera un impulso osmótico que causa resorción de agua (etapa 3). Por último, el volumen incrementado en el intersticio altera las fuerzas de Starling peritubulares e induce el flujo masivo de agua y solutos desde el intersticio hacia el interior del capilar peritubular (etapa 4).

de agua (etapa 3). Por último la acumulación de sal y agua en el intersticio promueve el flujo masivo de solutos y agua hacia los capilares peritubulares (etapa 4) impulsado por las fuerzas de Starling (cuadro 4-1). En la etapa 1 toda sustancia resorbida que ingresa en las células epiteliales con sodio a través de la membrana apical debe salir a través de la membrana basolateral. El mecanismo particular por el que este fenómeno ocurre depende de la sustancia en cuestión. Por ejemplo, se sabe que la glucosa sale de la célula transportada por el uniportador GLUT. Muchas otras sustancias se desplazan también por acción de sus propios uniportadores. Aunque más adelante se examinarán algunos de ellos con más detalles, cuando se comenten los mecanismos de transporte en los segmentos tubulares individuales, en general la vía transcelular abarca el cruce de dos membranas —apical y basolateral— y los transportadores de las dos membranas son diferentes.

### Vía paracelular

Conforme el agua sigue al sodio y sus aniones a través del epitelio, el volumen que queda en la luz disminuye. Por ello, todo soluto que no se haya transportado de manera específica por la vía transcelular se volverá más concentrado. Si se retiran dos terceras partes del agua, la concentración de un soluto no transportado aumentará unas tres veces en relación con su valor original. Conforme la concentración luminal aumenta, genera un gradiente de concentración a través de las uniones apretadas entre la luz y el intersticio. Si las uniones apretadas son permeables a la sustancia en cuestión ("se fuga por ellas"), la sustancia se difunde de la luz al intersticio. Esto es justo lo que ocurre con muchos solutos (p. ej., urea, potasio, cloruro, calcio y magnesio) en el túbulo proximal. Las fracciones exactas que se resorben dependen de la permeabilidad de las uniones apretadas, pero en general se encuentran en los límites de la mitad a las dos terceras partes. Como los iones son impulsados no sólo por gradientes de concentración sino también por gradientes de voltaje, el voltaje transepitelial también desempeña una función aquí. Al principio del túbulo proximal la luz es un poco negativa en relación con el intersticio (unos cuantos milivolts), en tanto que más tarde es ligeramente positiva. Este voltaje intensifica la resorción paracelular de aniones al principio y después la reduce. En palabras más simples, la mayor parte de la resorción paracelular puede explicarse puramente con base en el incremento de la concentración luminal que se produce cuando se resorbe agua. Una sustancia que no se resorbe por la vía paracelular es la glucosa. Primero, se transporta por vía transcelular. Segundo, las uniones apretadas no son permeables a los sacáridos. Por este motivo la glucosa no puede difundirse sin importar lo grande que su gradiente de concentración sea.

### Límites de la tasa de transporte: sistemas $T_m$ y de gradiente limitado



Aun cuando la capacidad de transporte de la corteza renal es gigantesca, no es infinita. La rapidez con la que cualquier soluto puede resorberse desde la luz tubular hacia la sangre capilar posee límites superiores. Estos límites se alcanzan en ciertas situaciones y la consecuencia es que no se resorbe una cantidad mayor que la ordinaria del soluto en cuestión (es decir, el resto se queda en la luz para pasar al siguiente segmento de la nefrona). En general los mecanismos de transporte pueden clasificarse por las propiedades de estos límites como 1) sistemas tubulares de máximo limitado ( $T_m$ ), o 2) sistemas de gradiente limitado. Los sistemas  $T_m$  llegan a un límite superior porque los transportadores que mueven la sustancia se saturan; cualquier incremento ulterior en la concentración del soluto no incrementa la tasa a la que la sustancia se fija al transportador

y acto seguido pasa a través de la membrana. Los sistemas de gradiente limitado alcanzan un límite superior porque las uniones apretadas experimentan fugas y cualquier disminución significativa de la concentración luminal en relación con la del intersticio da por resultado escape de nuevo a la luz con tanta rapidez como la del transporte de la sustancia hacia el exterior de ésta. Por tanto, la tasa limitante para el sistema  $T_m$  limitado es una propiedad del transportador, en tanto que la de un sistema de gradiente limitado es una propiedad de la permeabilidad de la monocapa epitelial sin considerar la tasa máxima de la proteína de transporte.

Cabe explicar los sistemas  $T_m$  limitados con base en la glucosa como ejemplo. La glucosa se encuentra en el plasma a una concentración aproximada de 5 mmol/L (90 mg/dl) y se filtra con libertad. Se resorbe por la vía transcelular. Ingresa a las células epiteliales a través de la membrana apical por medio de un simportador con sodio (un miembro de la familia SGLT de proteínas) y sale de estas células a través de la membrana basolateral hacia el intersticio mediante un uniportador (un miembro de la familia GLUT de proteínas). En condiciones normales toda la glucosa filtrada se resorbe en el túbulo proximal y no queda nada de ella en la luz que pudiera llegar al asa de Henle. Sin embargo, si la carga filtrada de glucosa es anormalmente elevada, se alcanza el límite superior de la resorción a partir de las proteínas SGLT. Ese límite superior es el máximo tubular, o  $T_m$ , para la glucosa. Es la tasa máxima a la que la sustancia (glucosa en este caso) puede resorberse con independencia de su concentración luminal. Cualquier aumento de la carga filtrada por arriba del  $T_m$  que representa una situación patológica, ocasiona que la glucosa pase hacia el asa de Henle. Los sistemas  $T_m$  son quizá como las palas para retirar nieve que conservan los caminos libres de ésta cuando nieva. En el caso de una nevada ordinaria, pueden retirar la nieve al mismo tiempo que cae y conservan libre la superficie de rodamiento de los vehículos. Sin embargo, durante una ventisca la nieve se precipita al suelo con mayor rapidez y estas máquinas no pueden palearla con la misma prontitud, por lo que se acumula sobre el camino. (Aunque se habla de los sistemas  $T_m$  en términos de resorción, el mismo concepto se aplica a la secreción. Algunas sustancias secretadas tienen un límite  $T$  para la rapidez con que se secretan y el aumento de su concentración plasmática no eleva la tasa de secreción por arriba del  $T_m$ .)

Los sistemas de gradiente limitado son más complicados que los sistemas  $T_m$ . La clave de los sistemas de gradiente limitado radica en que el epitelio tiene una permeabilidad pasiva finita a la sustancia, por lo general a través de las uniones apretadas, de modo que se crea un gran gradiente de concentración entre el intersticio y la luz que tiene como consecuencia un gran flujo pasivo. Considérese el caso del sodio. Las uniones apretadas del túbulo proximal son muy permeables a éste. Cualquier incremento significativo de su concentración en el intersticio en relación con el de la luz resulta en un gran flujo de retorno del sodio desde el primero hacia la segunda. El sodio se filtra con libertad y está presente en el líquido luminal a una concentración aproximada de 140 meq/L, la misma que en el plasma. Se resorbe por la diversidad de vías antes descritas (es decir, simportadores y antiportadores en la membrana apical y la Na-K-ATP-asa a través de la membrana basolateral hasta el intersticio). Conforme el sodio se transporta hacia el interior del intersticio, su concentración intersticial empieza a incrementarse. Este aumento crea un gradiente que impulsa el flujo de sodio al exterior del intersticio, en dirección a los capilares peritubulares, y de nuevo a través de las uniones apretadas en dirección hacia la luz. La mayor parte del sodio vuelve a la sangre, lo que significa que su resorción ocurrió, pero un poco se fuga de nuevo hacia la luz. Cuando la concentración de sodio alcanza un nivel suficientemente elevado en el intersticio, el gradiente de con-

centración entre el intersticio y la luz impulsa el sodio de regreso a través de las uniones apretadas con tanta rapidez como la que le permite transportarse por la vía transcelular de la luz al intersticio. En este punto el transporte por las vías paracelular y transcelular es grande, pero el transporte *neto* es de cero: el sistema estableció el gradiente más grande posible, su límite de gradiente. Cuantas más fugas experimente el epitelio, más bajo será el límite de gradiente (en el túbulo proximal el límite de gradiente se aproxima a 2 milimoles de sodio).

Desde el punto de vista técnico la fuga retrógrada de sodio es una forma de secreción y la resorción neta de sodio es la diferencia entre la resorción desde la luz hasta el intersticio y la secreción desde el intersticio hasta la luz. Como el transporte neto es en realidad resorción, en términos simples puede decirse que el sodio se resorbe con un límite impuesto por la cantidad del que se fuga en sentido contrario.

## CONCEPTOS CLAVE

---



*La resorción es un proceso de dos etapas: de la luz al intersticio y del intersticio al capilar peritubular.*



*El flujo desde la luz hacia el intersticio puede ser transcelular, mediante etapas de transporte separadas en las membranas apical y basolateral, o paracelular, alrededor de las células a través de las uniones apretadas.*



*Canales y transportadores promueven el flujo transmembranoso de solutos a los que las bicapas lípidas no son permeables.*



*Los gradientes osmóticos impulsan un flujo de volumen a través de las membranas y los epitelios si la permeabilidad a los solutos es menor que al agua.*



*Presión osmótica y osmolalidad significan lo mismo y representan el poder de un soluto disuelto para impulsar un flujo osmótico de agua.*



*Por comodidad la osmolalidad se aproxima mediante el concepto más fácil de osmolaridad.*



*El agua y los solutos, que se resorben desde la luz hacia el intersticio, pasan luego de este último a los capilares peritubulares por flujo masivo impulsado por las fuerzas de Starling.*



*La resorción de agua y casi todos los solutos está enlazada, de manera directa o indirecta, con la resorción activa de sodio.*





## PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 4-1. El flujo de un soluto hacia el exterior de una célula por medio de un uniportador, un simportador o una ATP-asa es un ejemplo de transporte activo (primario o secundario). ¿Cierto o falso?
- 4-2. Se dice que la resorción en el túbulo proximal es isoosmótica aunque se sabe, por lo mencionado en los capítulos anteriores, que la orina excretada suele ser muy distinta desde el punto de vista osmótico al líquido intersticial circundante. ¿Por qué la orina final no es siempre isoosmótica?
- 4-3. En el túbulo proximal, el epitelio tubular es mucho menos permeable a los solutos pequeños que el endotelio de los capilares peritubulares circundantes. ¿Cierto o falso?
- 4-4. La presión oncótica plasmática baja inhibe la resorción de volumen desde la luz tubular hacia el intersticio. Puesto que ésta es presión oncótica plasmática, ¿cómo puede afectar el transporte transepitelial?
- 4-5. Aunque los valores de osmolalidad y osmolaridad difieren en términos numéricos, cualesquiera dos soluciones de igual osmolaridad tendrán igual osmolalidad. ¿Cierto o falso?
- 4-6. Con base en el volumen elevado de líquido que en condiciones normales pasa del intersticio a la sangre en la corteza renal, ¿cómo pueden las sustancias secretadas pasar de la sangre al epitelio? ¿Estarán yendo en la dirección equivocada?
- 4-7. El  $T_m$  de la glucosa se ajusta
- Cerca de la carga filtrada normal
  - Muy por arriba de la carga filtrada normal
  - Bastante por debajo de la carga filtrada normal

# Control renal de las sustancias orgánicas

5

## OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende el control renal de ciertas sustancias orgánicas, con inclusión específica de la urea:*

- ▶ *Señala la utilidad fisiológica de excretar o ahorrar solutos orgánicos.*
- ▶ *Enuncia las características generales de los sistemas tubulares proximales para la resorción o la secreción activas de nutrimentos orgánicos.*
- ▶ *Describe el control renal de la glucosa y menciona los trastornos en los que la ocurrencia de glucosuria es probable.*
- ▶ *Describe el control renal de proteínas y péptidos pequeños.*
- ▶ *Describe la secreción de paraaminohipurato.*
- ▶ *Delinea el control del urato.*
- ▶ *Describe la secreción de cationes orgánicos.*
- ▶ *Describe en términos generales el control renal de ácidos y bases débiles, y la forma en que el pH tubular afecta la resorción.*
- ▶ *Describe el control renal de la urea, inclusive su recirculación medular del conducto colector al asa de Henle.*

aspecto de importancia crucial para la vida. Sin embargo, como se señaló en el capítulo 1, otra función renal mayor es la excreción de productos orgánicos de desecho y de sustan-



Los capítulos subsecuentes de esta obra se dedican casi de manera exclusiva al control renal tanto de la sal y del agua como de otros iones fisiológicos de primer orden de la sangre porque la regulación homeostática de su excreción es un cias químicas extrañas y sus metabolitos. Más aún, los riñones filtran grandes cantidades de sustancias que no excretan; por tanto, deben existir procesos de resorción que impiden la pérdida inapropiada de nutrimentos orgánicos de utilidad. Como la sangre contiene muchas clases de moléculas filtrables pequeñas, el riñón ha de encargarse también del control de todas ellas. El análisis de las vías de transporte renal de todas estas sustancias orgánicas es una tarea abrumadora, por lo que en este capítulo sólo se describirán con brevedad algunas de las vías mayores. En pocas palabras, el riñón 1) conserva o salva (resorbe) metabolitos orgánicos que no deben perderse y 2) excreta productos de desecho y sustancias orgánicas extrañas para prevenir su acumulación.

Una sustancia orgánica, la urea, es única a este respecto. Es un producto de desecho que debe excretarse para prevenir que se acumule. Sin embargo, desempeña una función

principal en la regulación renal del equilibrio del agua. El control renal de la urea se presentará de manera breve más adelante en este capítulo y una vez más en el capítulo 6, cuando se estudie el control renal del agua.

## RESORCIÓN PROXIMAL ACTIVA DE NUTRIMENTOS ORGÁNICOS (P. EJ., GLUCOSA, AMINOÁCIDOS)



La mayor parte de los nutrientes celulares se filtra con libertad, entre ellos glucosa, aminoácidos, acetato, intermediarios del ciclo de Krebs, ciertas vitaminas hidrosolubles, lactato, acetoacetato, hidroxibutirato beta y muchos otros. El túbulo proximal es el sitio principal para la resorción de grandes cantidades de nutrientes orgánicos que los corpúsculos renales filtran cada día. Las características de la resorción de glucosa descritas en el capítulo 4 son aspectos típicos de los procesos de transporte de casi todos los nutrientes. En general:

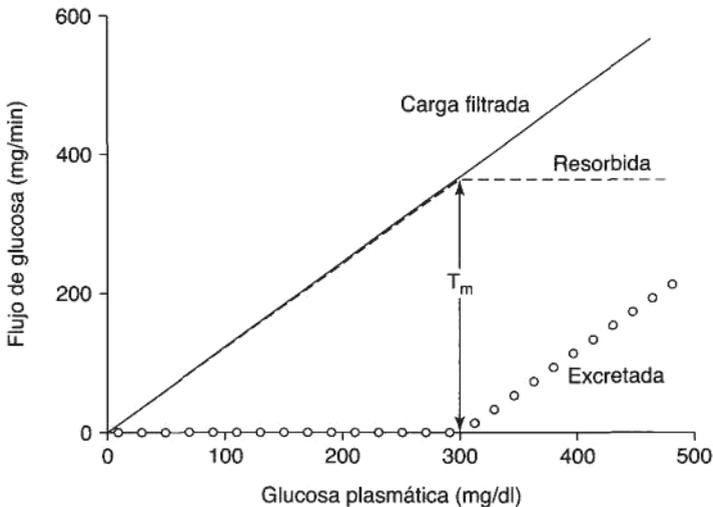
1. Se transportan de modo activo (es decir, pueden resorberse corriente arriba por sus gradientes electroquímicos). De hecho la concentración luminal de las sustancias puede reducirse en muchos casos casi a cero (es decir, es posible que su resorción se acerque a 100%).
2. La etapa "corriente arriba" ocurre a través de la membrana luminal, por lo general mediante un simportador con sodio.
3. La mayor parte de los procesos se caracteriza como sistemas  $T_m$  (la velocidad a la que pueden efectuar el transporte tiene un límite superior). Éstos límites suelen ser bastante superiores a las cantidades que se filtran normalmente. Con base en lo anterior, los riñones devuelven estas sustancias filtradas hacia el plasma; sin embargo, como no existe oportunidad para variar la cantidad excretada (no la hay), los riñones no ayudan a regular sus concentraciones en el cuerpo. No obstante, también es cierto que bajo condiciones anormales la concentración plasmática de estas sustancias puede aumentar tanto que la carga filtrada excede el  $T_m$  de resorción y se excretan en grandes cantidades en la orina. La glucosa, el acetoacetato y el hidroxibutirato beta en pacientes con diabetes grave no controlada son ejemplos.
4. Manifiestan especificidad. Esto significa que un transportador determinado capta en forma selectiva uno o unos cuantos sustratos e ignora todos los demás. Sin embargo, no se cuenta con un transportador distinto para cada soluto en el cuerpo. Dos o más sustancias con relaciones estrechas pueden valerse del mismo transportador. Por ejemplo, los transportadores de aminoácidos son diferentes a los de la glucosa y otros monosacáridos, pero no existen 20 transportadores separados, uno para cada aminoácido. Más bien hay uno para la arginina, la lisina y la ornitina, otro para el glutamato y el aspartato, y así sucesivamente. Las vías compartidas implican competencia entre las sustancias que emplean el mismo transportador. En términos prácticos esto significa que el exceso de una sustancia, por ejemplo, la ornitina, en la sangre puede ocasionar no sólo excreción excesiva de este aminoácido sino también excreción inapropiada de arginina y lisina.
5. Pueden inhibirlos diversos fármacos y varias enfermedades monogénicas se relacionan con pérdida de la función de uno o más de estos sistemas de resorción proximal. En algunos casos el déficit es muy específico (es decir, abarca nada más un aminoácido), en tanto que en otros pueden participar sistemas múltiples (p. ej., glucosa y muchos aminoácidos). Estos límites de defectos se observan también cuando el déficit se debe a una toxina ingerida (p. ej., toxicidad por plomo) más que a una anomalía genética.

## Glucosa



La importancia de la glucosa como pieza básica del intercambio de energía celular y la prevalencia de la diabetes, que se manifiesta por sí misma como enfermedad renal junto con otros trastornos patológicos, hacen necesario revisar el control renal normal de la glucosa. La concentración plasmática normal de este azúcar se aproxima a 90 mg/dl (5 mmol/L). Aumenta de modo transitorio muy por encima de 100 mg/dl durante las comidas y puede alcanzar concentraciones que exceden 1 000 mg/dl (sobre 55 mmol/L) en caso de diabetes grave. En condiciones normales toda la glucosa filtrada se resorbe en el túbulo proximal. Esto comprende remover la glucosa desde la luz tubular junto con el sodio mediante un simportador de glucosa dependiente de sodio (SGLUT) a través de la membrana apical de las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, a lo que sigue su salida a través de la membrana basolateral hacia el intersticio por medio de un uniportador GLUT. A diferencia del caso del sodio y otros muchos solutos que se estudian más adelante, las uniones apretadas no manifiestan permeabilidad importante a la glucosa. Por ello, conforme se retira glucosa desde la luz y su concentración luminal disminuye, no ocurre fuga retrógrada. El transporte de un soluto sin fuga retrógrada depende sólo de las características del transportador limitante de la tasa, en este caso el simportador SGLUT, y es un sistema  $T_m$  limitado.

Como la resorción de glucosa es un sistema  $T$ , las cargas filtradas anormalmente altas abruma su capacidad de resorción (exceden  $eT$ ; fig. 5-1). Esto ocurre cuando la glucosa plasmática pasa de 300 mg/dl en términos generales. Una vez más, ésta es una situación patológica pero hasta cierto punto frecuente. Así, se asume que el  $T_m$  de la glucosa es 375 mg/min (un valor típico). La carga filtrada normal está bastante por debajo de



**Figura 5-1.** Control de la glucosa por el riñón. La línea continua indica la carga filtrada. Es estrictamente proporcional a la concentración plasmática cuando la TFG se encuentra fija en 125 ml/min. La tasa de resorción iguala con exactitud la carga filtrada a cargas menores que el  $T_m$  de 375 mg/min. La tasa de excreción es de cero a todas estas cargas. Para las cargas filtradas mayores que el  $T_m$ , la excreción se vuelve mayor de cero y aumenta en igualdad con la diferencia entre la carga filtrada y el  $T$ .

este nivel. Con una tasa de filtración glomerular (TFG) de 125 ml/min (1.25 dl/min) y una glucosa plasmática de 90 mg/dl, la carga filtrada es de 1.25 dl/min x 90 mg/dl = 112.5 mg/min, mucho menor que el  $T_m$  de 375 mg/min. Cuando la glucosa plasmática llega a 300 mg/dl, la carga filtrada es de 1.25 dl/min x 300 mg/dl = 375 mg/min. En este momento el tabulo contorneado proximal se torna incapaz de resorber toda la glucosa filtrada y un poco de este azúcar empieza a perderse en la orina. Los incrementos ulteriores de la glucosa plasmática por arriba de 300 mg/dl producen pérdidas renales cada vez más altas. Más adelante se describen los diversos motivos de la diuresis (volumen urinario elevado), pero es posible percatarse de que cualquier glucosa no resorbida es un osmol en el túbulo que tiene consecuencias sobre la resorción de agua.

## PROTEÍNAS Y PÉPTIDOS

Aunque en ocasiones se dice que el filtrado glomerular está libre de proteínas, no lo está de todas ellas. En primer lugar las proteínas de tamaños pequeño y medio (p. ej., angiotensina, insulina) se filtran en cantidades considerables. En segundo, aunque la restricción al cruce de las grandes proteínas plasmáticas por la barrera de filtración glomerular es firme, una cantidad pequeña logra abrirse paso. En el caso de la albúmina, la proteína plasmática de concentración más alta en la sangre, la concentración en el filtrado suele ser de unos 10 mg/L o, en términos burdos, 0.02% de la concentración plasmática de esta proteína (50 g/L). En consecuencia, a causa del volumen gigantesco de líquido que se filtra por día, la cantidad total de proteínas filtrada no es insignificante. Sin embargo, el túbulo proximal es capaz de captar la albúmina y otras proteínas filtradas, y aquí se tratará por separado esta captación de proteínas para destacar su importancia. Se emplea *captación* en vez de *resorción* porque las proteínas, aunque se transportan intactas de la luz tubular a las células epiteliales, se degradan en sus aminoácidos constituyentes antes de transportarse hacia el interior del intersticio cortical. Por lo anterior, aunque se utiliza con amplitud, en realidad es un error aplicar el término *resorción* en el contexto de las proteínas y los péptidos.

La etapa inicial para la captación de las proteínas más grandes es la endocitosis en la membrana luminal. Este proceso que requiere energía se desencadena mediante la fijación de moléculas proteínicas filtradas a receptores específicos situados sobre la membrana luminal. En consecuencia, la tasa de la endocitosis aumenta en proporción con la concentración de proteínas en el filtrado glomerular hasta alcanzar una tasa máxima de formación de vesículas y por tanto se llega a la captación  $T_m$  de proteínas. Las vesículas intracelulares desprendidas resultantes de la endocitosis se fusionan con los lisosomas y las enzimas contenidas en éstos degradan las proteínas hasta fragmentos de bajo peso molecular, sobre todo aminoácidos individuales. Estos productos terminales abandonan después las células a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial, desde el que logran entrar en los capilares peritubulares.

Para comprender el problema potencial relacionado con la falla en la captación de las proteínas filtradas, recuérdese que

$$\begin{aligned} \text{Proteínas filtradas totales} &= \text{TFG} \times \text{concentración de proteínas en el filtrado} \\ &= 180 \text{ L/día} \times 10 \text{ mg/L} = 1.8 \text{ g/día} \end{aligned}$$

Si ninguna parte de estas proteínas se removiera desde la luz, esta cantidad completa, 1.8 g, se perdería en la orina. De hecho casi todas las proteínas filtradas se captan, de modo que su excreción en la orina es de apenas 100 mg/día bajo condiciones normales. Sin embargo, como el mecanismo endocítico por el que las proteínas se captan se satura con facilidad, cualquier gran aumento en la filtración de éstas secundario a incremento de la permeabilidad glomerular puede ocasionar la excreción de grandes cantidades de proteínas.

Las descripciones del control renal de las proteínas tienden a centrarse de manera lógica en la albúmina porque es por mucho la proteína plasmática más abundante. Es indudable que existen muchas otras proteínas plasmáticas y debe insistirse en que numerosas proteínas de esta clase, por ser más pequeñas que la albúmina, se filtran con más facilidad que ella. Por ejemplo, la hormona del crecimiento (con peso molecular de 22 000 kd) es filtrable en una proporción aproximada de 60% y la insulina lo es en 100%. La masa total de estas hormonas filtradas es insignificante; no obstante, como aun las concentraciones plasmáticas minúsculas tienen importantes funciones de señalamiento en el cuerpo, la filtración renal adopta una gran influencia sobre las concentraciones sanguíneas. Fracciones hasta cierto punto grandes de estas proteínas plasmáticas más pequeñas se filtran y después se degradan en las células tubulares. De conformidad con lo anterior, los riñones son sitios principales de catabolismo de muchas proteínas plasmáticas, con inclusión específica de las hormonas polipeptídicas. Las menores tasas de degradación que se producen en caso de enfermedad renal pueden resultar en concentraciones plasmáticas altas de hormonas.

Los péptidos muy pequeños, como la angiotensina II, se someten a un control distinto que las proteínas más grandes, aunque el resultado final es el mismo: catabolismo del péptido y preservación de sus aminoácidos. Los péptidos muy pequeños son por completo filtrables en los corpúsculos renales y luego se catabolizan principalmente hasta aminoácidos dentro de la luz tubular proximal por acción de peptidasas que se localizan en la membrana plasmática luminal. Los aminoácidos (así como los dipéptidos y tripéptidos generados por este proceso) se resorben a continuación por medio de los mismos transportadores que suelen encargarse de resorber los aminoácidos filtrados.

Por último cabe señalar que, en ciertos tipos de lesión renal, las proteínas liberadas desde las células tubulares más que filtradas a nivel de los corpúsculos renales pueden aparecer en la orina y proveer información diagnóstica de importancia.

## SECRECIÓN PROXIMAL ACTIVA DE ANIONES ORGÁNICOS

El túbulo proximal secreta en forma activa un gran número de aniones orgánicos distintos, endógenos y extraños (el cuadro 5-1 contiene una lista parcial). Muchos de los

**Cuadro 5-1.** Algunos aniones orgánicos que el túbulo proximal secreta en forma activa

Sustancias endógenas	Fármacos
Sales biliares	Acetazolamida
Ácidos grasos	Clorotiácida
Hipuratos	Etacrinato
Hidroxi benzoatos	Furosemida
Oxalato	Penicilina
Prostaglandinas	Probenecid
Urato	Sacarina
	Salidatos
	Sulfonamidas

aniones orgánicos que este sistema controla también son filtrables en los corpúsculos renales y por ello la cantidad secretada en las porciones proximales se añade a la que logra entrar al túbulo por filtración glomerular. En contraste, otros se fijan de modo extenso en proteínas plasmáticas y se someten a filtración glomerular sólo en una extensión limitada; en consecuencia la secreción tubular proximal constituye el único mecanismo de importancia para su excreción.

La vía secretora activa de aniones orgánicos en el túbulo proximal es en cierto sentido el inverso de la resorción de los solutos orgánicos: existen transportadores activos para los aniones en la membrana basolateral de las células epiteliales tubulares que constituyen la etapa limitante del ritmo en el transporte global. El transporte hacia el exterior de la célula a través de la membrana apical en dirección a la luz se efectúa por difusión facilitada sobre diversos uniportadores o antiportadores dependientes de sodio más específicos. Diversos transportadores de aniones orgánicos (miembros de la familia OAT de proteínas) se han clonado. Tienen interés por sus semejanzas con transportadores de aminoácidos; son específicos para las clases de aniones orgánicos (p. ej., la proteína OAT3 transporta la mayor parte de los aniones tricarboxílicos orgánicos como el citrato) pero no distinguen bien entre los miembros de la clase. Como las células epiteliales de la membrana basolateral del túbulo contorneado proximal contienen todos estos transportadores diferentes, el túbulo proximal tiene capacidad para secretar todos los aniones orgánicos listados en el cuadro 5-1 y muchos más. De manera semejante a lo que ocurre con la glucosa, las uniones apretadas y las membranas no son muy permeables a los aniones orgánicos, de modo que su transporte se caracteriza también por un máximo tubular. Si la concentración sanguínea de un anión orgánico es muy elevada, los riñones no lo retirarán con eficiencia de la sangre (una finalidad en el caso del régimen posológico de los fármacos prescritos). La naturaleza hasta cierto punto no distintiva de esta serie de transportadores explica su capacidad para eliminar del cuerpo tantos fármacos y otros productos químicos ambientales extraños. A este respecto son de gran importancia las transformaciones metabólicas en el hígado. Muchas sustancias extrañas (y endógenas) se conjugan con glucuronato o sulfato en este órgano. La adición de estos grupos torna la molécula original mucho más hidrosoluble. Estos dos tipos de conjugados se transportan en forma activa por la vía secretora de aniones orgánicos.

El anión orgánico secretado por esta vía estudiado más a fondo es el paraaminohipurato (PAH), la sustancia que se emplea para medir el flujo plasmático renal efectivo (cap. 3). La secreción de PAH comprende un par de antiportadores, uno en cada membrana. En la membrana basolateral el PAH se capta en intercambio por la forma amónica (básica) de un ácido dicarboxílico. El PAH se expulsa luego hacia la luz a través de la membrana apical por medio de otro antiportador.

Conforme la concentración plasmática de un anión secretado por este sistema aumenta, también lo hace la tasa de secreción (hasta el  $T_m$  de esa sustancia). Esto provee un mecanismo para la regulación homeostática de los aniones orgánicos endógenos controlados por el sistema y para acelerar la excreción de los aniones orgánicos extraños.

El PAH es típico, de una manera añadida, de muchos de los aniones orgánicos secretados en el túbulo proximal: no se somete a transporte adicional importante en ningún otro sitio a lo largo de la nefrona. En contraste, algunos de los otros aniones orgánicos que el túbulo proximal secreta pueden someterse también a otras formas de transporte tanto en esta parte del túbulo como en los segmentos más distales. Las más importantes de éstas son la resorción y la secreción tubulares pasivas, que se describen más adelante.

## Urato

El urato (la forma básica del ácido úrico) es un ejemplo fascinante del control renal de aniones orgánicos de importancia particular para la medicina clínica y es ilustrativo de la patología renal. Puesto que la concentración plasmática elevada de urato puede producir gota, su remoción desde la sangre es importante. Sin embargo, se produce la impresión de que el riñón no puede decidir lo que debe hacer con el urato. No se fija en proteínas, por lo que se filtra con libertad a nivel de los corpúsculos renales. Casi todo el urato filtrado se resorbe con prontitud en el túbulo proximal; pero más adelante en este mismo túbulo experimenta secreción activa. A continuación, en la porción recta, el urato vuelve a resorberse. Como en condiciones normales la tasa total de resorción tubular es mucho más grande que la de la secreción tubular, la masa de urato que se excreta por unidad de tiempo es sólo una pequeña fracción de la masa total filtrada. No se hablará de las etapas específicas del transporte que se requieren para lograr todo lo anterior, pero en su mayor parte abarcan antiportadores que intercambian urato por otro anión orgánico.

Aunque la resorción de urato es mayor que su secreción, el proceso secretor se encuentra bajo control homeostático para conservar una concentración plasmática más o menos constante. En otras palabras, si el urato plasmático empieza a incrementarse a causa de aumento de su producción, su secreción proximal activa se estimula y por tanto su excreción aumenta.

Con base en estos mecanismos del control renal del urato el lector debe ser capaz de deducir los tres modos por los que un trastorno de la función renal puede conducir a disminución de la excreción de urato y en consecuencia incremento de su concentración plasmática, como sucede en la gota: 1) disminución de la filtración de urato secundaria a disminución de la TFG, 2) resorción excesiva de urato y 3) disminución de la secreción de urato.

## SECRECIÓN PROXIMAL ACTIVA DE CATIONES ORGÁNICOS

Los túbulos proximales poseen diversos sistemas de transporte estrechamente relacionados para los cationes orgánicos que son análogos a los que actúan sobre los aniones orgánicos: a causa del gran número de transportadores diferentes, cantidades sustanciales de sustancias extrañas y endógenas se transportan (cuadro 5-2), los cationes compiten entre sí por el transporte y los transportadores manifiestan una limitación del  $T_m$ . Los cationes orgánicos entran a través de la membrana basolateral mediante uno de diversos uniportadores, miembros de la familia OCT (del inglés *organic cation transporta*), y salen desde la célula hacia la luz por medio de un antiportador, que intercambia un protón por el catión orgánico.

La secreción proximal de cationes orgánicos, como sucede con los aniones orgánicos, es en particular crítica para la excreción de las sustancias que se fijan de manera extensa a proteínas plasmáticas y no son filtrables en el corpúsculo renal. Sin embargo, una vez más de modo semejante a lo que ocurre con los aniones orgánicos, muchos de los cationes orgánicos secretados por los túbulos proximales no se fijan a proteínas y por tanto experimentan también filtración glomerular y secreción tubular; la creatinina es un buen ejemplo.

Por último, y una vez más de manera análoga a lo que pasa con los aniones orgánicos, algunos cationes orgánicos no sólo se secretan en forma activa por los túbulos proximales sino que además pueden someterse a otras formas de control tubular, sobre todo resorción o secreción pasivas.

## DEPENDENCIA DEL pH DE LA RESORCIÓN O LA SECRECIÓN PASIVAS

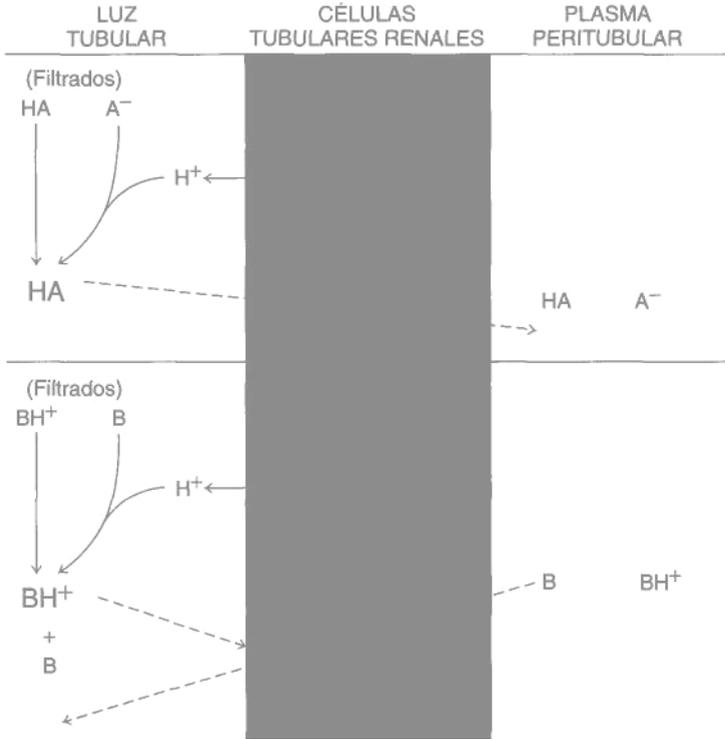
Muchas sustancias controladas por el riñón son ácidos o bases débiles. A un pH determinado, la cantidad total de cada una se divide entre una forma neutra y una ionizada. Muchos ácidos débiles son neutros a pH bajo (forma acida) y se disocian en un anión y

**Cuadro 5-2.** Algunos cationes orgánicos que el túbulo proximal secreta en forma activa

Sustancias endógenas	Fármacos
Acetilcolina	Atropina
Colina	Isoproterenol
Creatinina	Cimetidina
Dopamina	Meperidina
Adrenalina	Morfina
Guanidina	Procaína
Mistamina	Quinina
Serotonina	Tetraetilamonio
Noradrenalina	
Tiamina	

un protón a pH más elevado. Cuanto más bajo el pH, mayor porcentaje de la cantidad total se encontrará en la forma acida neutra; mientras que cuanto más alto el pH, mayor la fracción que se encuentra en la forma aniónica dissociada. En general, las membranas lipídicas son más permeables a las formas neutras de ácidos y bases orgánicos que a las formas ionizadas, y las formas neutras pueden difundirse hacia el interior o el exterior de la luz tubular corriente abajo por su gradiente de concentración. En contraste, las formas ionizadas, una vez en la luz, no pueden difundirse; quedan eficazmente atrapadas en ella. Imagínese el caso en el que el líquido tubular se acidifica en relación con el plasma, lo que ocurre cuando se ingiere una dieta normal. En el caso de un ácido débil en el líquido tubular, una cantidad hasta cierto punto mayor se convertirá en la forma de ácido libre neutro y en consecuencia la membrana será más permeable a éste. Esto favorece la difusión hacia el exterior de la luz (resorción). Por ello, la orina muy acida (pH bajo) tiende a incrementar la resorción pasiva de los ácidos débiles (y a promover la menor excreción). La dependencia del pH de muchas *bases* débiles es justo la opuesta. A pH bajo hay cationes protonados (atrapados en la luz), en tanto que a pH elevado se convierten en bases libres neutras. Conforme la orina se acidifica proporciones más importantes se convierten en las formas cargadas a las que la membrana es impermeable y quedan atrapadas en la luz. Se resorben menos de manera pasiva y se excretan más.

Dicho todo lo anterior, ¿cuál es la diferencia? Puesto que muchos fármacos útiles en medicina son ácidos y bases orgánicos débiles, todos estos factores tienen implicaciones clínicas importantes. Por ejemplo, si se desea fomentar la excreción de un fármaco que es un ácido débil se intenta alcalinizar la orina (porque esto atrapa la forma iónica en la luz). En contraste, la acidificación de la orina es conveniente si lo que se quiere es impedir que el fármaco se excrete. Desde luego se aplica justo lo contrario a las bases orgánicas débiles. A cualquier pH, incrementar el flujo de orina aumenta la excreción tanto de ácidos como de bases débiles (fig. 5-2). Por último, la excreción puede reducirse mediante la administración de otro fármaco que interfiere con cualquier vía secretora proximal activa para ese fármaco.



**Figura 5-2.** La acidificación del líquido luminal crea, por acción de masa, los gradientes que impulsan la resorción pasiva neta de ácidos débiles (*arriba*, línea entrecortada) y la secreción pasiva neta de bases débiles (*abajo*, línea entrecortada). La fuente de los iones de hidrógeno secretados se describe en el capítulo 8.

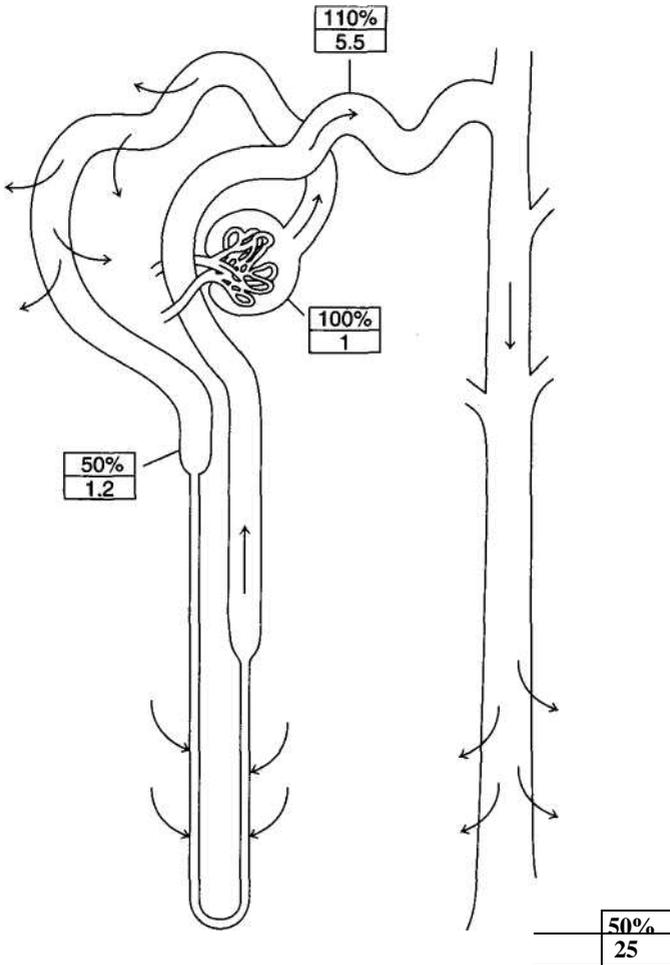
## UREA

La urea es una sustancia muy especial para el riñón.

 Es una sustancia de desecho que se elimina (para conservar el equilibrio del nitrógeno) así como un factor de utilidad (necesario) para controlar el equilibrio del agua. El hígado la elabora de manera continua como producto terminal del metabolismo de las proteínas. La tasa de producción se incrementa cuando la dieta es alta en proteínas y disminuye durante la inanición, pero nunca deja de producirse. La concentración normal en la sangre es muy variable (3 mmol/L a 9 mmol/L),<sup>1</sup> lo que refleja variaciones tanto en la ingesta de proteínas como en el control renal de la urea. A largo plazo (días a semanas), la excreción renal de urea debe igualar su producción hepática; de otra manera las concentraciones plasmáticas se incrementarían hasta límites patológicos

<sup>1</sup> La concentración plasmática de urea suele expresarse como nitrógeno de urea en sangre (ÑUS) en miligramos por decilitro. Cada molécula de urea contiene dos átomos de nitrógeno, por lo que 1 mmol de urea contiene 2 mmol de nitrógeno, con un peso combinado de 28 mg. De este modo las concentraciones plasmáticas normales de urea se expresan como valores de ÑUS que varían entre 8,4 mg/dl y 25.2 mg/dl. Se emplean unidades de milimoles por litro porque pueden convertirse de manera directa en osmolalidad.

con aparición de un trastorno que se denomina *uremia*. A corto plazo (horas a días), la tasa de excreción de urea puede no igualar su tasa de producción porque su excreción también está regulada con otras finalidades además de mantener la concentración plasmática estable. Como se describe en el capítulo 6, la urea es un soluto clave que participa en la regulación de la excreción de agua. Para resumir el control renal de la urea puede decirse que ésta se filtra con libertad. Cerca de la mitad se resorbe en el túbulo proximal. Una cantidad igual a la resorbida después se secreta de nuevo hacia el asa de Henle. Por último, cerca de la mitad se resorbe una vez más en el conducto colector medular. El resultado neto consiste en que casi la mitad de la carga filtrada se excreta (fig. 5-3).



**Figura 5-3.** Control de la urea por el riñón. Las flechas indican las regiones en las que el transporte ocurre y la dirección de éste. Los cuadros muestran (en la mitad superior) los porcentajes de la carga filtrada que permanecen en el túbulo y, en la mitad inferior, la concentración luminal en relación con la concentración plasmática. Los valores están sujetos a una variabilidad considerable, en particular en las regiones que están más allá del túbulo proximal, porque son muy dependientes del estado de hidratación.

Como molécula, la urea es pequeña (peso molecular de 60 d), hidrosoluble y se filtra con libertad. Por su naturaleza altamente polar, no atraviesa las bicapas lipídicas, pero un grupo de uniportadores (familia UT) la transporta en diversos sitios del riñón y otros lugares del cuerpo (en particular los eritrocitos). Como la urea se filtra con libertad, el filtrado contiene urea a una concentración idéntica a la plasmática. Así, una concentración plasmática normal (5 mmol/L). Cerca de la mitad de la carga filtrada se resorbe en el tabulo proximal. Esto ocurre sobre todo por la vía paracelular. Conforme se resorbe agua (cerca de dos terceras partes del agua filtrada se resorben en el túbulo proximal), los solutos de la luz que no se resorben por la vía transcelular se concentran. La urea destaca entre estos solutos. Conforme la urea se concentra es impulsada de manera pasiva a través de las uniones apretadas que son permeables a ella. En el momento en que el líquido tubular ingresa al asa de Henle, cerca de la mitad de la urea filtrada se resorbió ya y su concentración se incrementó a un poco más de su valor en el filtrado (porque proporcionalmente se resorbió más agua que urea). En este punto el proceso se torna bastante complicado. En primer lugar las condiciones en la médula dependen en gran medida del estado de hidratación del individuo. En segundo, existe una diferencia entre las nefronas superficiales, con asas cortas de Henle que sólo penetran la parte más externa de la médula, y las nefronas yuxtamedulares, con asas largas de Henle que abarcan toda la trayectoria hasta la papila. Este aspecto se simplifica si todas las nefronas se consideran en conjunto.

El intersticio de la médula tiene una concentración mucho más alta de urea que el plasma. La concentración se incrementa de la porción externa a la interna de la médula (parte de lo que se denomina gradiente osmótico medular) y su valor máximo en la porción interna de la médula depende del estado de hidratación y de las concentraciones de hormona antidiurética. Estas variaciones se explican en el capítulo 6 en relación con la regulación de la excreción de agua. Por ahora se señalará que la concentración medular de la urea es más alta que en el líquido tubular que ingresa al asa de Henle, por lo que hay un gradiente de concentración que favorece la *secreción* hacia la luz. Las uniones apretadas en el asa de Henle no son permeables, pero las membranas epiteliales de las regiones *delgadas* de las asas de Henle expresan uniportadores de urea que son miembros de la familia UT. Esto permite la secreción de urea. De hecho la urea secretada desde el intersticio medular hacia las regiones delgadas del asa de Henle reemplaza la que se resorbió antes en el túbulo proximal. Por tanto, cuando entra líquido tubular en la rama gruesa ascendente, la cantidad de urea en la luz es por lo menos tan grande como la de la carga filtrada. Como cerca de 80% del agua filtrada se resorbe en ese momento, la *concentración* real de urea luminal es varias veces mayor que la del plasma. La permeabilidad de la membrana luminal a la urea (y la de las uniones apretadas) es en esencia de cero a partir de la rama gruesa ascendente y en todo el camino hasta los conductos colectores medulares (por el túbulo distal y los conductos colectores corticales). Por este motivo aún se encuentra una gran cantidad de urea (que se aproxima a la carga filtrada o más) dentro de la luz tubular y fluye de los conductos colectores corticales a los medulares. La concentración es ahora mucho más elevada que la del plasma. Del mismo modo su magnitud depende del estado de hidratación porque, según se explica en el capítulo 6, una fracción variable del agua restante se resorbe en los conductos colectores corticales.

Se resorbe agua adicional conforme el líquido tubular fluye por el sistema de conductos colectores desde la corteza hacia la médula. Por tanto, la concentración luminal de urea aumenta aún más y puede alcanzar con facilidad 50 veces la del plasma. Antes

se indicó que la concentración de urea en el intersticio medular es también más alta que la del plasma, pero que la concentración luminal es sólo un poco más alta, de modo que el gradiente favorece su resorción en la parte interna de la médula. Por ello la urea se resorbe una segunda vez. De hecho esta urea resorbida es la que se secreta hacia el asa de Henle. El resultado último consiste en que la mitad de la cantidad original de urea filtrada pasa hacia la orina final, una cantidad que, a largo plazo, debe ser igual a la producción hepática a fin de que la urea corporal se conserve en equilibrio. Estos procesos se resumen en la figura 5-3.

## CONCEPTOS CLAVE



*Briñón se encarga del control de la mirada de solutos orgánicos contenidos en el plasma; los metabolitos importantes se resorben casi por completo (se rescatan), en tanto que la mayor parte de los productos de desecho se excreta.*



*Gran número de multiportadores saturables distintos (sistemas TJ transporta la mayor parte de los solutos orgánicos).*



*Las cargas filtradas normales de glucosa se resorben por completo por la acción de un simportador de sodio y glucosa que se satura a cargas filtradas altas, lo que conduce a la aparición de glucosa en la orina.*



*La urea se resorbe a nivel proximal y se recicla entre los conductos colectores y el asa de Henle en la médula.*



## PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 5-1. Si 50% de las nefronas de una persona se destruyera, ¿cuáles de los siguientes compuestos experimentarían aumentos en sus concentraciones sanguíneas?
  - A. Urea
  - B. Creatinina
  - C. Ácido úrico
  - D. La mayor parte de los aminoácidos
  - E. Glucosa
- 5-2. La concentración de urea en la orina es siempre mucho más alta que la plasmática. ¿Se debe esto a que el control tubular renal global de la urea es la secreción?
- 5-3. Si la concentración de proteínas en el filtrado glomerular era de 0.005 g/100 ml y no se resorbieron en proporción alguna, ¿qué cantidad de estas proteínas se excretaría al día (si se asume una TFG normal) ?

- 5-4. *Supóngase que la carga filtrada de glucosa es excesivamente elevada y sólo la mitad se resorbe en el túbulo próxima!. ¿Qué proporción de la mitad restante que fluye por el asa de Henle se resorbe a partir de ese punto?*
- A. *Ninguna*
  - B. *Cerca de la mitad, lo que deja la cuarta parte de la carga filtrada para que se excrete*
  - C. *Depende del estado de hidratación del individuo*
- 5-5. *Si se deseara incrementar la excreción de quinina, una base orgánica débil, de un paciente, ¿qué cambio de su pH urinario se trataría de inducir?*

# Procesos renales básicos de sodio, cloruro y agua

6

## OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende la función de los diferentes segmentos tubulares en la resorción de sal y agua*

- ▶ *Lista los porcentajes aproximados de sodio que se resorben en los segmentos tubulares mayores.*
- ▶ *Lista los porcentajes aproximados de agua que se resorben en los segmentos tubulares mayores.*

*El estudiante comprende la función del túbulo proximal en la resorción de la gran carga filtrada de sal y agua.*

- ▶ *Define el término resorción isoosmótica de volumen.*
- ▶ *Describe la resorción de sodio en el túbulo proximal, inclusive las funciones de los mecanismos de entrada de sodio por la membrana apical y la acción de la trifosfatasa de sodio, potasio y adenosina de la membrana basolateral.*
- ▶ *Explica por qué la resorción de cloruro se acopla con la resorción de sodio y lista las principales vías de la resorción de cloruro por el túbulo proximal.*

*El estudiante comprende la manera en que el riñón puede producir orina concentrada u orina diluida.*

- ▶ *Señala los valores máximos y mínimos de la osmolalidad urinaria.*
- ▶ *Define las diuresis osmótica y de agua.*
- ▶ *Explica por qué ocurre pérdida obligatoria de agua.*
- ▶ *Describe el control del sodio por las ramas ascendente y descendente, el túbulo distal y el sistema del conducto colector.*
- ▶ *Describe la función de los simportadores de sodio, potasio y dos cloruros en la rama gruesa ascendente.*
- ▶ *Describe el control del agua por las ramas ascendente y descendente, el túbulo distal y el sistema del conducto colector.*
- ▶ *Describe el proceso de "separar la sal del agua" y la manera en que éste permite la excreción de orina concentrada o de orina diluida.*
- ▶ *Describe el modo en que la hormona antidiurética afecta la resorción del agua.*
- ▶ *Describe las características del gradiente osmótico medular.*
- ▶ *Explica la función de la rama gruesa ascendente, la recirculación de la urea y el flujo sanguíneo medular en la generación del gradiente osmótico medular.*
- ▶ *Aclara el motivo por el que el gradiente osmótico medular se "anula" en parte durante la diuresis de agua.*

## REVISIÓN GENERAL

El control de la excreción renal de sodio (Na), cloruro (Cl) y agua constituye el mecanismo más importante para la regulación del contenido corporal de estas sustancias. Sus tasas de excreción pueden variar dentro de límites muy amplios. Por ejemplo, algunas personas ingieren 20 a 25 g de cloruro de sodio al día, en tanto que un individuo con una dieta baja en sal quizás ingiera sólo 0.05 g. El riñón normal puede alterar con facilidad su excreción de sal dentro de estos límites. Asimismo, la excreción urinaria de agua puede variar dentro de límites fisiológicos de alrededor de 0.4 L/día a 25 L/día, lo que depende de situaciones particulares, como estar perdido en el desierto o participar en un concurso de bebedores de cerveza.

Sodio, cloruro y agua se filtran con libertad en el corpúsculo renal. Las tres sustancias experimentan resorción tubular considerable, casi siempre mayor de 99%, pero por lo general no se someten a secreción tubular. La mayor parte de la energía del ATP renal se utiliza para efectuar esta gigantesca tarea de resorción. Los principales mecanismos tubulares para la resorción de estas tres sustancias pueden resumirse como sigue:



1 La resorción de sodio es sobre todo un proceso transcelular activo impulsado por la trifosfatasa de adenosina de sodio y potasio (ATP-asa de Na-K).

2. La resorción de cloruro es tanto pasiva (difusión paracelular) como activa (transcelular), pero se acopla en forma directa o indirecta con la resorción de sodio, lo que explica por qué la resorción de ambos iones suele ser paralela. Cuando se describe la resorción de sodio, se implica una resorción paralela de cloruro. 3. La resorción de agua se efectúa por osmosis y es secundaria a la resorción de solutos, en particular sodio y sustancias cuya resorción depende de la del propio sodio (en especial cloruro).

### Resorción de sodio

El cuadro 6-1 es una hoja de balance del cloruro de sodio. Sin duda la vía principal de la excreción de sal desde el cuerpo en circunstancias normales es el riñón. La gran cantidad que se excreta no debe ocultar el hecho de que el sodio y el cloruro filtrados se resorben casi en su totalidad. El cuadro 6-2 resume la contribución cuantitativa aproximada de cada segmento tubular a la resorción de sodio. El túbulo proximal resorbe 65% del sodio filtrado en el individuo con una ingestión de sal promedio; las ramas delgada y gruesa ascendentes del asa de Henle, 25%, y el túbulo contorneado distal y el sistema del conducto colector,

**Cuadro 6-1.** Vías normales de ingestión y pérdida de sodio

Vía	Cantidad (g/día)
Ingestión	
Alimentos	10.5
Excreción	
Sudor	0.25
Excremento	0.25
Orina	10.00
Excreción total	10.50

**Cuadro 6-2.** Comparación de la resorción de sodio y agua a lo largo del túbulo

Segmento tubular	Porcentaje resorbido de la carga filtrada	
	Sodio	Agua
Túbulo proximal	65	65
Rama delgada descendente del asa de Henle	—	10
Rama delgada ascendente y rama gruesa ascendente del asa de Henle	25	—
Túbulo contorneado distal	5	—
Sistema del conducto colector	4-5	5 (durante la carga de agua) >24 (durante la deshidratación)

la mayor parte del restante 10%, de modo que la orina final contiene menos de 1% del sodio total filtrado. Como se describe en el capítulo 7, la resorción en varios de estos sitios tubulares se encuentra bajo control fisiológico de mecanismos nerviosos, hormonales y paracrin, por lo que la cantidad precisa de sodio que se excreta se halla bajo regulación homeostática. Como se filtra tanto sodio, inclusive un pequeño cambio del porcentaje de resorción produce un cambio hasta cierto punto grande en la excreción.

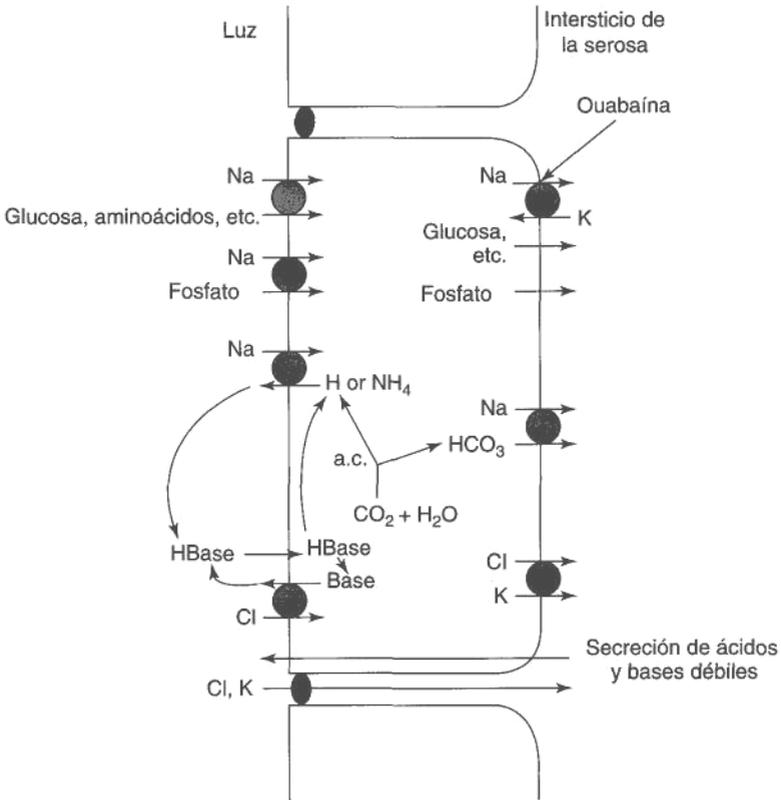
Una generalización crucial a este respecto es la siguiente: en todos los segmentos de la nefrona, el suceso esencial para la resorción transcelular activa de sodio es el transporte activo primario de este ion de la célula al líquido intersticial por las bombas de ATP-asa de Na-K que se encuentran en la membrana basolateral. Estas bombas mantienen la concentración intracelular de sodio más baja que en los medios circundantes. Como el interior de la célula tiene carga negativa en relación con la luz, los iones de sodio lumbales ingresan a la célula de manera pasiva corriente abajo por su gradiente electroquímico.

El examen de la membrana luminal que se ilustra en la figura 6-1 revela que los tipos de procesos de ingreso del sodio son varios: simportadores de Na-nutrientos, Na-fosfato o Na-sulfato; antiportadores de Na-H y canales del sodio. En términos cuantitativos, los antiportadores de Na-H contribuyen con la mayor parte del sodio (y funcionan como sitios principales para la regulación de la resorción de este ion en el túbulo proximal). En otros capítulos el lector conocerá otras funciones de un segmento particular además de la resorción de sodio. Por ejemplo, como se describió en el capítulo 5, el túbulo proximal resorbe nutrientes y la etapa activa en este proceso a menudo ocurre mediante simporte con sodio a través de la membrana luminal.

Otra generalización que surge de lo ya descrito consiste en que no es necesario preocuparse por los procesos de transporte de sodio por la membrana basolateral salvo las bombas de ATP-asa de Na-K. (La función del otro proceso que se ilustra en la figura 6-1, un simportador de Na-bicarbonato en el túbulo proximal y la rama ascendente del asa de Henle, consiste en resorber bicarbonato, como se describe en el capítulo 9.)

### Resorción de cloruro

Como la resorción de cloruro depende de la resorción de sodio, las localizaciones tubulares que resorben el cloruro y los porcentajes de éste que los segmentos mencionados resorben son semejantes a los del sodio (cuadro 6-1). Cuando se examina la resorción del cloruro es útil recordar la limitación absoluta de la electroneutralidad: cualquier volumen finito de



**Figura 6-1.** Vías mayores de transporte en el túbulo proximal. Todo este túbulo es el sitio principal de la resorción de sal y agua. El túbulo contorneado proximal es el sitio principal de la resorción de glucosa, aminoácidos y otras sustancias orgánicas importantes, así como el sitio principal por el que se resorbe el bicarbonato. El túbulo recto proximal es el lugar principal para la secreción de ácidos y bases orgánicos (entre ellos fármacos). A causa de la gran cantidad de iones de hidrógeno que se transportan (sobre el antiportador de sodio e hidrógeno) y de la gran cantidad de equivalentes bases transportados (como parte de la resorción de cloruro), la presencia de la enzima anhidrasa carbónica (tanto al interior de la célula como sobre su superficie luminal) es importante para el transporte normal. El amonio producido y secretado aquí es significativo para conservar el equilibrio acidobásico. ATP, trifosfato de adenosina; a.c., anhidrasa carbónica.

líquido resorbido debe contener cantidades iguales de equivalentes amónicos y catiónicos. Conviene efectuar una "estimación supuesta". Un litro de filtrado normal contiene 140 meq de sodio y por tanto debe contener cerca de 140 meq de aniones, en especial cloruro (110 meq) y bicarbonato (24 meq). (Se dice "supuesta" porque otros cationes [p. ej., potasio y calcio] y aniones [p. ej., sulfato y fosfato] deben formar parte del cálculo para lograr un balance exacto, pero sus contribuciones son mucho más pequeñas que las del sodio, el cloruro y el bicarbonato.) Si 65% del sodio filtrado se resorbe en el túbulo proximal,  $0.65 \times 140 = 91$  meq de sodio en cada litro de filtrado se resorben. Por tanto, unos 91 meq de alguna combinación de cloruro y bicarbonato deben resorberse también para acompañar

este sodio. Como se describe en el capítulo 9, una proporción cercana a 90% del bicarbonato filtrado se resorbe en el túbulo proximal ( $0.9 \times 24 \ll 22$ ). Esto deja  $91 - 22 = 69$  meq de cloruro que deben resorberse en el túbulo proximal. Tal cantidad constituye más de 60% del cloruro filtrado y casi equivale a la resorción fraccional de sodio y agua.

Para comprender la resorción transcelular activa de cloruro es necesario reconocer que la etapa crítica del transporte de este ion se produce desde la luz hacia la célula. El proceso de transporte de cloruro en la membrana luminal debe lograr una concentración intracelular de este ion lo suficientemente alta para ocasionar el desplazamiento del cloruro corriente abajo hacia el exterior de la célula a través de la membrana basolateral (desde luego el movimiento de cloruro a través de la membrana basolateral también lo promueve el potencial negativo dentro de la célula). Por ello los transportadores de cloruro de la membrana luminal tienen, en esencia, la misma función en relación con el cloruro que las bombas de ATP-asa de Na-K de la membrana basolateral con el sodio: emplean energía para desplazar el cloruro corriente arriba de la luz a la célula contra su gradiente electroquímico.

De acuerdo con lo que se ilustra en la membrana luminal de la figura 6-1, las principales vías son 1) absorción paracelular y 2) un grupo paralelo complicado de antiportadores de Na-H y Cl-base (descrito más adelante). Estos mecanismos dependen del desplazamiento de sodio a través de la membrana y en consecuencia se relacionan con la resorción de este ion.

### Resorción de agua

La reacción renal a una gran carga de agua es la producción de un gran volumen de orina muy diluida (de osmolalidad mucho más baja que la del plasma sanguíneo). En contraste, durante el estado de deshidratación el volumen de orina es bajo y está muy concentrada (es decir, la osmolalidad urinaria es mucho más alta que la del plasma sanguíneo). El que la osmolalidad urinaria sea tan variable provee un aspecto fundamental del funcionamiento renal. Los animales terrestres deben ser capaces de controlar en forma independiente la excreción de sal y agua porque su ingestión y su pérdida no siempre se vinculan (cuadros 6-1 y 6-3). Para excretar agua en exceso en relación con la sal y viceversa (es decir, producir una serie de osmolalidades urinarias) los riñones deben ser capaces de separar la resorción de solutos de la resorción de agua para "separar la sal del agua". El término orina diluida indica que se resorbieron solutos en exceso en relación

**Cuadro 6-3.** Vías normales de ganancia y pérdida de agua en adultos

Vía	ml/día
<b>Ingestión</b>	
Bebidas	1200
Alimentos	1000
Producción metabólica	350
Total	2 550
<b>Excreción</b>	
Pérdidas insensibles (piel y pulmones)	900
Sudor	50
Excremento	100
Orina	1500
Total	2 550

con el agua, lo que dejó en esencia el agua atrás dentro del túbulo, en tanto que la orina concentrada significa que el agua se resorbió en exceso en relación con los solutos, lo que dejó éstos atrás. Este último caso es engañoso porque, como ya se enfatizó, el agua se desplaza siempre por osmosis de las regiones de osmolalidad baja a las de osmolalidad alta. Más adelante se explica la manera en que lo anterior sucede.

El cuadro 6-3 presenta una hoja de balance para el agua corporal total. Los valores son promedios y están sujetos a variaciones considerables. Las dos fuentes de agua corporal son la producida por el metabolismo, resultante en gran medida de la oxidación de carbohidratos, y el agua ingerida, que se obtiene de los líquidos y los llamados alimentos sólidos (p. ej., un filete poco asado contiene cerca de 70% de agua). Son varios los sitios desde los que siempre se pierde agua hacia el ambiente externo: piel, pulmones, tubo digestivo y riñones. El flujo menstrual y, en las que amamantan, la leche constituyen otras dos fuentes potenciales de pérdida de agua en la mujer.

La pérdida de agua por evaporación desde las células de la piel y el epitelio de las vías respiratorias es un proceso continuo que a menudo se denomina *pérdida insensible* de agua porque las personas no se percatan de su ocurrencia. Se evapora agua adicional desde la piel durante la producción de sudor. La pérdida fecal de agua es muy pequeña en condiciones normales, pero puede ser grave en caso de diarrea. Es posible que las pérdidas por el tubo digestivo también sean de gran magnitud si el individuo vomita.

Ocurre siempre resorción de agua en el túbulo proximal (65% del agua filtrada), la rama delgada descendente del asa de Henle (10%) y el sistema del conducto colector (donde la fracción resorbida es la más variable). La comparación de la resorción de agua y sodio (cuadro 6-2) revela varios aspectos importantes. Primero, la resorción de sodio y agua es de la misma magnitud en el túbulo proximal. Segundo, ambas sustancias se resorben en el asa de Henle. Sin embargo, la parte de las ramas que participa en la resorción de agua es distinta de la que efectúa la resorción de sodio, pero la fracción global resorbida de este último por el asa siempre es más grande que la del agua (es decir, de manera global el asa es un sitio en el que se resorbe sal y se deja agua en exceso en la luz de la nefrona: "la sal se separa del agua"). Tercero, ocurre resorción de sodio, pero no de agua, en el túbulo contorneado distal. Cuarto, ambas funciones se producen en el sistema del conducto colector. Los porcentajes de agua y sodio que se resorben en este sistema varían de modo considerable de acuerdo con diversos factores.

El desplazamiento del agua corriente abajo por un gradiente osmótico puede efectuarse por diversos medios: difusión neta simple a través de la bicapa lipídica, mediante acuaporinas que se encuentran en las membranas plasmáticas de las células tubulares y a través de las uniones apretadas entre las células. La cantidad de agua que se desplaza en relación con un gradiente osmótico determinado y la vía que sigue dependen de la permeabilidad al agua del componente celular diferente. Las membranas basolaterales de las células renales son muy permeables al agua: la osmolalidad citosólica es similar a la del intersticio circundante. La membrana *luminal* y las *uniones apretadas* son los sitios en los que la variabilidad es más grande. Los segmentos del túbulo renal se clasifican en tres categorías generales con respecto a la permeabilidad al agua: 1) las membranas lumbales del túbulo proximal y de la rama delgada descendente del asa de Henle tienen siempre una permeabilidad muy alta al agua; 2) la membrana luminal de las ramas ascendentes del asa de Henle (tanto delgada como gruesa; recuérdese, por lo dicho en el capítulo. 1, que sólo las asas largas tienen ramas delgadas ascendentes) y las membranas lumbales del túbulo contorneado distal siempre son hasta cierto punto *impermeables* al agua, como las uniones apretadas, y 3) la permeabilidad al agua de la membrana luminal del sistema del conducto colector es intrínsecamente baja

pero puede regularse para que se incremente en grado sustancial. Estas diferencias en la permeabilidad al agua explican tanto los sitios en que ésta se resorbe como los grandes límites de resorción en el sistema del conducto colector que se señalan en el cuadro 6-2.

La capacidad de los riñones para producir orina hiperosmótica es un determinante mayor de la capacidad del individuo para sobrevivir sin agua. El riñón humano puede producir una concentración urinaria máxima de 1 400 mosm/kg en caso de deshidratación extrema. Esta es casi cinco veces la osmolalidad del plasma. La suma de urea, sulfato, fosfato, otros productos de desecho y un número pequeño de iones que no son de desecho excretados cada día promedian cerca de 600 mosm/día en condiciones normales. Por este motivo el volumen mínimo de agua<sup>1</sup> en el que esta masa de solutos puede disolverse se aproxima a  $600 \text{ mmol} / 1\,400 \text{ mosm/L} = 0.43 \text{ L/día}$ .

Este volumen de orina se conoce como pérdida obligatoria de agua. No es un volumen estrictamente fijo, puesto que cambia según los diferentes estados fisiológicos. Por ejemplo, el aumento del catabolismo tisular, como se observa durante el ayuno o en los traumatismos, libera exceso de solutos y en consecuencia incrementa la pérdida obligatoria de agua.

La pérdida obligatoria de agua contribuye a la deshidratación cuando una persona se priva de la ingestión de este líquido. Por ejemplo, si el ser humano pudiera producir orina con osmolaridad de 6 000 mosm/L, su pérdida obligatoria de agua sería de sólo 100 ml y su tiempo de supervivencia aumentaría de manera notable. Un roedor del desierto, la rata canguro, hace justo lo anterior. Este animal no necesita beber agua porque la que ingiere en su comida y la que produce por oxidación le resulta suficiente para satisfacer sus necesidades.<sup>2</sup>

## SEGMENTOS TUBULARES INDIVIDUALES

Como se sabe que la resorción de agua es impulsada por diferencias de osmolalidad a través del epitelio de los segmentos tubulares permeables al agua, la tarea principal en la revisión de dichos segmentos es describir cómo se originan estas diferencias transtubulares de la osmolalidad. También es necesario explicar el modo en que los riñones pueden generar las diferencias de osmolalidad mediante la separación de la sal y el agua, y formar una orina hipoosmótica o hiperosmótica.

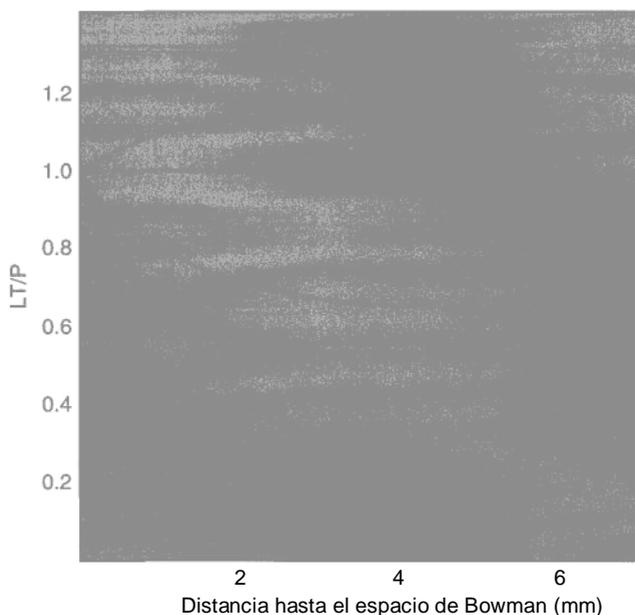
Los principios importantes que deben comprenderse respecto a los segmentos tubulares individuales son la forma en que las resorciones de sodio, cloruro y agua se relacionan entre sí, y cómo la cantidad de resorción varía de manera cuantitativa entre un segmento y otro.

### Túbulo proximal

Como se muestra en la figura 6-1, diversas etapas de ingreso luminal participan en la resorción transcelular activa de sodio en el túbulo proximal. En la porción inicial (túbulo contorneado proximal), una gran fracción del sodio filtrado entra a la célula a través de la membrana luminal mediante antiportación con protones. Como se describe en el capítulo 9, estos protones, aportados por dióxido de carbono y agua, ocasionan la resorción

<sup>1</sup> En este cálculo la osmolaridad se emplea como una aproximación de la osmolalidad para simplificar las cosas.

<sup>2</sup> La excreción obligatoria de solutos explica por qué un marinero sediento no puede beber agua de mar, inclusive si la osmolalidad de su orina es un poco mayor que la de esta clase de agua. Para excretar toda la sal contenida en 1 L de agua de mar (a fin de prevenir la ganancia neta de sal) más los solutos orgánicos obligatorios producidos por el cuerpo, el volumen de orina debería ser mucho mayor de 1 L.



**Figura 6-2.** Cambios en la composición del líquido tubular a lo largo del túbulo contorneado proximal. Los valores menores de 1.0 indican que se resorbió una cantidad hasta cierto punto mayor de la sustancia que de agua. Las concentraciones de fosfato inorgánico, bicarbonato, glucosa y lactato disminuyen con rapidez en el túbulo proximal porque estas sustancias se resorben activamente mucho más rápido que el agua. Ocurre así porque las sustancias se resorben de manera preferencial con sodio al principio del túbulo proximal. En contraste, la concentración de cloruro aumenta porque su resorción se retrasa en relación con la de sodio y, en consecuencia, con la del agua en la parte inicial de este túbulo. LT, concentración de la sustancia en el líquido tubular; P, concentración de la sustancia en el plasma arterial. (Modificada con autorización de Rector FC, *Am J Physiol* 1983;249:F461; Maddox DA, Gennari JF, *Am J Physiol* M987;252:F573.)

activa secundaria del bicarbonato filtrado. Por tanto, el bicarbonato es un anión de primera importancia resorbido con sodio en la porción inicial del túbulo proximal y el bicarbonato luminal disminuye de manera notable (fig. 6-2). Nutrientes orgánicos y fosfato se absorben también con el sodio y sus concentraciones lumbales se reducen con rapidez. La resorción del sodio se describe con mayores detalles más adelante.

Un mayor porcentaje de la resorción de cloruro en el túbulo proximal ocurre por difusión paracelular. Desde luego la concentración de cloruro en la cápsula de Bowman es en esencia la misma que la del plasma (unos 110 meq/L). Sin embargo, a lo largo de la porción inicial del túbulo proximal la resorción de agua, impulsada por la resorción de sodio más sus solutos y el bicarbonato «transportados», hace que la concentración de cloruro en la luz tubular aumente un poco por arriba de la observada en los capilares peritubulares (fig. 6-2). A continuación, conforme el líquido fluye por las porciones media y final del túbulo proximal, este gradiente de concentración, mantenido por la resorción constante de agua, provee la fuerza impulsora para la resorción paracelular de cloruro por difusión.

Existe también un componente importante del transporte activo de cloruro desde la luz hacia la célula en la parte final del túbulo proximal. Como se ilustra en la figura 6-1, emplea antiportadores de Na-H y de Cl-base paralelos. El transporte de cloruro al interior de la célula es impulsado por la antiportación cuesta debajo de bases orgánicas (inclusive formato y oxalato), que se generan de manera continua al interior de la célula por disociación de sus ácidos respectivos en un protón y la base correspondiente. Al mismo tiempo antiportadores de Na-H transportan en forma activa a la luz los protones generados por la disociación. En la luz, los protones y las bases orgánicas se recombinan para dar origen a la forma neutra del ácido y este ácido neutro no polar se difunde después a través de la membrana luminal de regreso hacia el interior de la célula, sitio en que el ciclo se repite por completo. De este modo el logro global de los antiportadores paralelos de Na-H y Cl-base es el mismo que el que ocurriría si el Cl y el Na se cotransportaran juntos al interior de la célula. Lo que es importante, la recirculación de protones y bases significa que la mayor parte de los protones no acidifica la luz, sino que sólo se combina con las bases y vuelve a las células. Debe reconocerse además que en última instancia todo depende de que las ATP-asa de Na-K de la membrana basolateral establezcan el gradiente para el sodio que impulsa el antiportador luminal de Na-H.



En cuanto a la resorción de agua, el túbulo proximal, como se mencionó, tiene una permeabilidad muy alta a ella. Esto significa que diferencias muy pequeñas en la osmolalidad (1 a 2 mosm/L como máximo) bastan para impulsar la resorción de cantidades muy grandes de agua, en condiciones normales cerca de 65% de la que se filtró. Esta diferencia en la osmolalidad se crea mediante la resorción de soluto. Desde luego la osmolalidad del líquido recién filtrado muy al principio del túbulo proximal es en esencia la misma que la del plasma y la del líquido intersticial. A continuación, conforme se resorben solutos del túbulo proximal, el paso de éstos al exterior de la luz disminuye la osmolalidad luminal (es decir, incrementa la concentración de agua) en comparación con la del líquido intersticial. Tiende también a elevar de manera simultánea la osmolalidad del líquido intersticial. Este gradiente osmótico desde la luz hacia el líquido intersticial produce osmosis de agua de la luz a través de las membranas plasmáticas o las uniones apretadas al líquido intersticial. Las fuerzas de Starling a través de los capilares peritubulares del intersticio favorecen la resorción, como se explicó en el capítulo 4, y de este modo el agua y los solutos se mueven hacia el interior de los capilares peritubulares y vuelven a la circulación general.

El término *soluto* se utilizó para describir la manera en que la resorción crea una diferencia de osmolalidad entre la luz y el líquido intersticial. Sin embargo, ahora debe quedar claro que pudo haberse hecho referencia sólo al "sodio" porque la resorción de casi todos los solutos por el túbulo proximal depende, de manera directa o indirecta, de la resorción de este ion (cuadro 6-4). En otras palabras, el sodio y los solutos cuya resorción se acopla de algún modo con la de este ion constituyen la abrumadora mayor parte de todos los solutos resorbidos. Por ello, los términos *resorción de sodio* y *resorción total de solutos* son casi intercambiables cuando se considera la función del túbulo proximal.

Dada la enorme cantidad de sodio que se resorbe, ¿cómo pueden la concentración luminal de este ion y la osmolalidad no disminuir de manera progresiva a lo largo del túbulo proximal? Como se ilustra en la figura 6-2, los valores de ambos permanecen casi iguales a los del plasma. De hecho los valores luminales son un poco más bajos que los plasmáticos, pero la diferencia suele ser demasiado pequeña para detectarse. Recuérdese que se trata de las concentraciones de sodio y total de solutos (osmolalidad). En tanto

**Cuadro 6-4.** Resumen de los mecanismos por los que la resorción de sodio impulsa la resorción de otras sustancias en el túbulo proximal

---

**Resorción de sodio**

---

- 1 Crea la diferencia de osmolalidad transtubular, que favorece la resorción de agua por osmosis; a su vez, la resorción de agua concentra muchos solutos lumbales (p.ej., cloruro y urea) y por tanto favorece su resorción por difusión.

---

- 2 Induce la resorción de muchos nutrientes orgánicos, fosfato y sulfato por cotransporte a través de la membrana luminal.

---

- 3 Induce la secreción de iones de hidrógeno por contratransporte a través de la membrana luminal; estos iones de hidrógeno son necesarios para la resorción de bicarbonato (como se describe en el cap. 9).

---

- 4 Induce la resorción de cloruro por cotransporte indirecto a través de la membrana luminal (contratransportadores paralelos de Na/H y Cl/bases)..

---

que 65% de la masa del sodio filtrado y del total de solutos se resorben hacia el final del túbulo proximal, lo mismo sucede con casi el mismo porcentaje de agua filtrada. Esto se debe a que la permeabilidad del túbulo proximal al agua es tan grande que la resorción pasiva de ésta conserva siempre el paso con la resorción total de solutos. En consecuencia las concentraciones de sodio y total de solutos (osmolalidad), a diferencia de sus masas, se mantienen casi sin cambios durante el paso de líquido por el túbulo proximal. Por ello este proceso se denomina *resorción isoosmótica de volumen*.

Un buen ejemplo de lo que ocurre cuando el acoplamiento ajustado entre la resorción proximal de sodio y agua se trastorna es el fenómeno que se conoce como *diuresis osmótica*. El término *diuresis* significa flujo de orina incrementado y *diuresis osmótica* indica la situación en la que el flujo incrementado de orina se debe a una cantidad anormalmente alta en el filtrado glomerular de cualquier sustancia que se resorbe en forma incompleta o no se resorbe en el túbulo proximal. Conforme la resorción de agua en este segmento se inicia, de manera secundaria a la de sodio, la concentración de todo soluto no resorbido aumenta y su presencia osmótica retrasa la resorción ulterior de agua en este sitio (y también corriente abajo). Más aún, la falla del agua para seguir el sodio hace que la concentración de éste en la luz tubular proximal disminuya un poco por debajo de la que hay en el líquido intersticial; esta diferencia de concentración, aunque pequeña, impulsa una difusión pasiva neta de sodio a través del epitelio (sobre todo por las uniones apretadas) de retorno hacia la luz (recuérdese que el túbulo proximal es un epitelio "semipermeable" y que el transporte de sodio es un sistema de gradiente limitado), lo que resulta en que más sodio que el ordinario queda en la luz y prosigue su camino por el interior del asa de Henle. En esta forma los diuréticos osmóticos inhiben la resorción tanto de agua como de sodio (así como la de otros iones). Las personas con diabetes mellitus no controlada pueden presentar diuresis osmótica; la carga filtrada de glucosa excede el transporte tubular máximo ( $T_m$ ) de esta sustancia y por tanto la glucosa no resorbida actúa como diurético osmótico.

### Asa de Henle

Como ya se señaló (véase también cuadro 6-2), el asa de Henle, considerada de modo global, resorbe siempre una proporción mayor de sodio y cloruro (cerca de 25% de

las cargas filtradas) que de agua (10% de la que se filtró). Ésta es una diferencia clave con el túbulo proximal, que siempre resorbe agua y sodio en proporciones iguales en esencia.

También como se indica en el cuadro 6-2, existe una separación anatómica entre la resorción de cloruro de sodio y la de agua. La rama descendente no resorbe sodio ni cloruro en grado significativo, pero es muy permeable al agua y sí la resorbe. En contraste, las ramas *ascendentes* (tanto delgada como gruesa) resorben sodio y cloruro pero poca agua (porque son muy impermeables a ella).

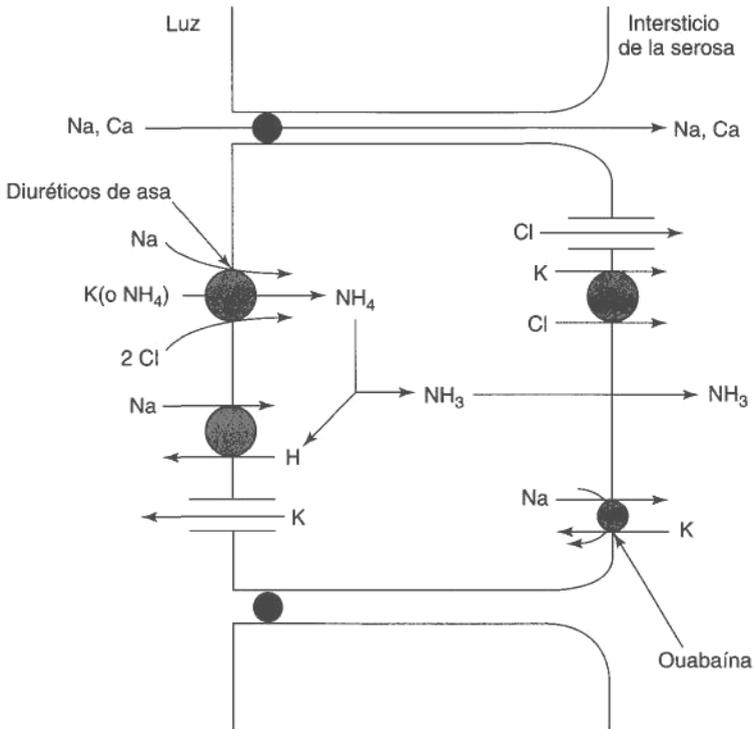
¿Cuáles son los mecanismos de la resorción de sodio y cloruro por las ramas ascendentes? Son principalmente pasivos en la rama ascendente delgada y activos en la rama ascendente gruesa. La resorción de agua en la rama descendente (véase la descripción más adelante) concentra el sodio luminal y crea un gradiente favorable para la resorción pasiva de sodio. El epitelio de la rama delgada *ascendente* permite que este gradiente impulse la resorción, quizá por la vía paracelular. Conforme el líquido tubular ingresa a la rama gruesa ascendente, las propiedades del transporte del epitelio cambian una vez más y los procesos activos se vuelven dominantes. Como se ilustra en la figura 6-3, la principal etapa de entrada luminal de sodio y cloruro en este segmento se efectúa por vía del simportador de Na-K-2 Cl (transportador NKCC). Este simportador es el blanco de los diuréticos de una clase mayor que en conjunto se conocen como *diuréticos de asa*, que incluyen la furosemida y la bumetínida. La membrana luminal de este segmento tiene también una isoforma del antiportador de Na-H que, como la isoforma del túbulo proximal, provee otro mecanismo para el movimiento de sodio al interior de la célula.

El simportador de Na-K-2 Cl requiere que cantidades iguales de sodio y potasio se transporten. Sin embargo, existe mucho menos potasio que sodio en la luz y en ésta, al parecer, el potasio se agotaría mucho antes que se resorbiera demasiado sodio. Es de interés que la membrana luminal tiene un gran número de canales de potasio que permiten que gran parte de la cantidad de este ion que el simportador de Na-K-2 Cl transporta hacia el interior de la célula se fugue en sentido retrógrado (es decir, el potasio recircula entre el citosol y la luz a fin de quedar disponible para el simporte con el sodio y el cloruro). Por tanto, bajo circunstancias normales, el potasio luminal limita la resorción de sodio y cloruro mediante los simportadores de Na-K-2 Cl.

Además de su resorción transcelular activa, un gran porcentaje (tal vez hasta 50%) de la resorción total de sodio en este segmento se produce por difusión paracelular. Hay una elevada conductancia paracelular para el sodio en la rama gruesa ascendente y el potencial luminal en este segmento es positivo, lo que se traduce en una poderosa fuerza impulsora para los cationes. (En capítulos ulteriores se verá que esta vía paracelular permite también la resorción sustancial de potasio y calcio.) Sin embargo, nada de lo anterior funcionaría sin la operación continua de la ATP-asa de Na-K en la membrana basolateral.



Para resumir el aspecto más importante del asa de Henle, la rama descendente resorbe agua pero no cloruro de sodio, en tanto que la rama ascendente resorbe cloruro de sodio pero no agua. La rama ascendente se denomina *segmento diluyente* por esta razón. Como de manera global el asa de Henle resorbe más solutos que agua, el líquido que la deja para ingresar al túbulo contorneado distal es hipoosmótico (más diluido) que el plasma.



**Figura 6-3.** Vías mayores de transporte en las células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. El transportador principal en esta rama es el simportador de Na-K-2 Cl (NKCC), que es blanco de la inhibición que los diuréticos de asa, como la furosemida y bumetanida, ejercen. Las membranas apicales poseen una permeabilidad muy baja al agua. Además del NKCC, las células contienen un antiportador de sodio e hidrógeno, y canales de potasio que hacen que éste recircule del interior de la célula a la luz. Además de las vías transcelulares, cierta cantidad de sodio y calcio se mueve de modo paracelular en respuesta al potencial positivo de la luz. Las células de la rama gruesa ascendente son los puntos de la nefrona en los que la sal se separa del agua, de modo que las excreciones de una y otra puedan controlarse de manera independiente. Los defectos del NKCC, el canal recirculador de potasio y el canal de cloruro basolateral producen, respectivamente, los tres tipos de síndrome de Bartter. El ion amonio (que se produce en la porción proximal de la nefrona) se resorbe en este sitio como parte del proceso del equilibrio acidobásico normal. Además de las células de la rama gruesa ascendente, las de la rama delgada descendente al parecer carecen de transporte activo, con resorción pasiva de agua, poca resorción o ninguna de NaCl, y entrada pasiva (secreción) de urea hacia el túbulo. En la rama delgada ascendente de la nefrona yuxtamedular al parecer tampoco ocurre transporte activo, pero las membranas apicales son hasta cierto punto impermeables al agua y la urea, y la resorción de NaCl es pasiva. ATP, trifosfato de adenosina.

### Túbulo contorneado distal

La principal etapa de entrada luminal en la resorción activa de sodio y cloruro por el túbulo contorneado distal se produce por la vía del simportador de Na-Cl (fig. 6-4), cuyas características difieren mucho de las del simportador TAL de Na-K-2 Cl, por lo

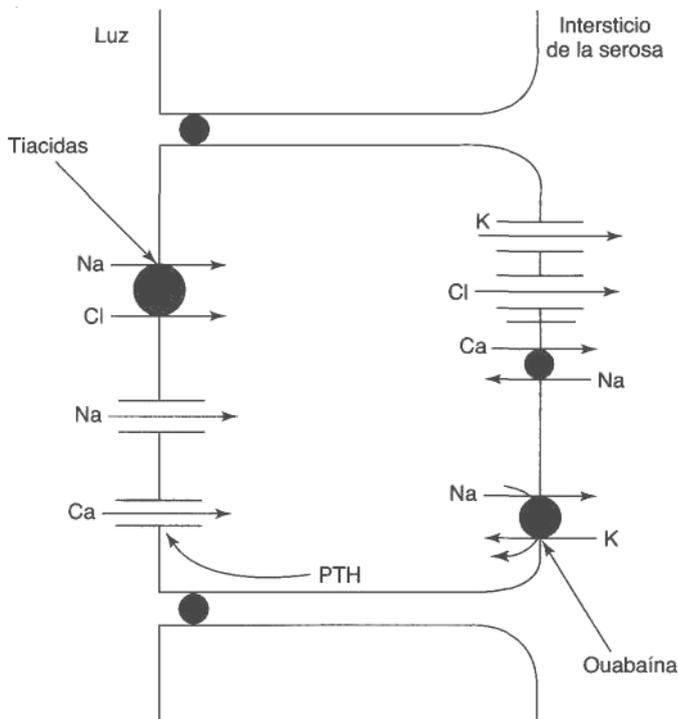
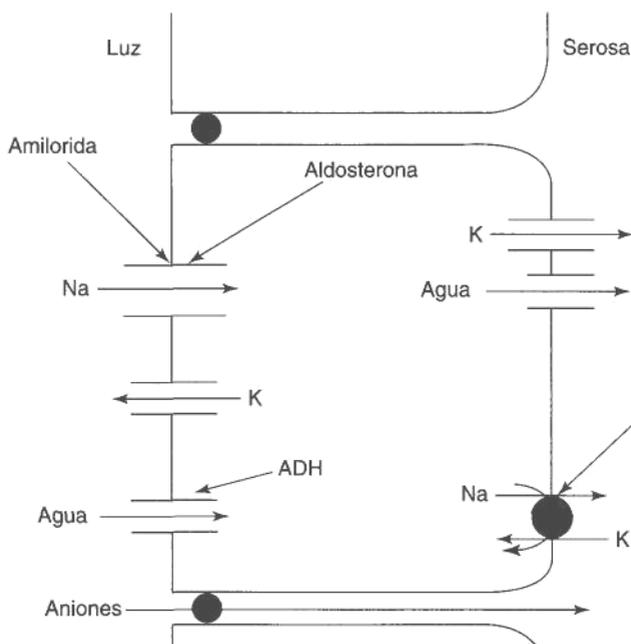


Figura 6-4. Principales vías de transporte en el túbulo contorneado distal. La membrana apical contiene el simportador de Na y Cl (NCC), que es el blanco de la inhibición de los diuréticos tiazídicos. Se produce también cierta resorción de sodio por los canales de sodio apicales (ENaC). El túbulo contorneado distal también es el sitio principal de resorción regulada de Ca a través de canales de Ca apicales (bajo el control de la hormona paratiroidea [PTH] y el intercambiador basolateral de Na y Ca). Un defecto en el NCC conduce a síndrome de Gitelman. ATP, trifosfato de adenosina.

que son sensibles a diferentes fármacos. En particular los diuréticos tiazídicos, inclusive la hidroclorotiacida, bloquean el simportador de Na-Cl. (Las células del túbulo contorneado distal también poseen canales de sodio como los que se encuentran en las células principales del túbulo colector.) Además de la resorción de sodio y cloruro, las células del túbulo contorneado distal son los sitios de primera importancia para el control de la homeostasis del calcio porque cuentan con canales apicales de este ion regulados por la hormona paratiroidea (cap. 10).

### Sistema del conducto colector

En los conductos colectores se observa una división de tareas entre los diferentes tipos de células. La resorción de sodio y agua la efectúan las células principales (llamadas así porque constituyen alrededor de 70% del total de células; fig. 6-5). Las células principales desempeñan también una función muy importante en la conservación de la homeostasis del potasio (cap. 8). Parte de la resorción de cloruro puede ocurrir por las vías paracelulares, pero su resorción activa la realizan también otras clases de células del conducto



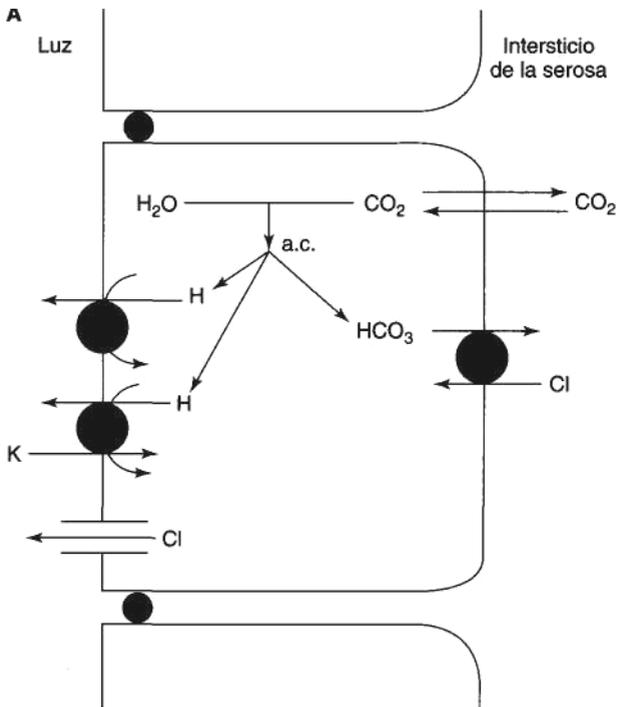
**Figura 6-5.** Vías mayores de transporte en las células principales del conducto colector cortical. Las células principales constituyen el tipo mayor de célula en el conducto colector cortical. La absorción de sodio se produce por los canales de sodio apicales (ENaC). La actividad de los ENaC se encuentra bajo el control de la hormona aldosterona. La secreción de potasio se efectúa por los canales de éste y es impulsada por un gradiente de concentración y un gradiente de potencial. La acuaporina 2, cuya actividad está controlada por la hormona antidiurética (ADH), se encarga de la resorción de agua. Cierta resorción de cloruro es pasiva por la vía paracelular. ATP, trifosfato de adenosina.

colector, las células intercaladas (fig. 6-6). Diferentes tipos de células intercaladas, además de mediar la resorción de cloruro, desempeñan una función de importancia en el mantenimiento de la homeostasis acidobásica (cap. 9).

Las células principales resorben sodio; la etapa de ingreso a la luz tubular se efectúa por los canales de sodio epiteliales. La regulación de esta vía de entrada tiene gran importancia en la fisiología corporal total, tópico que se ampliará en el capítulo 7. Cierta parte de la resorción de cloruro de sodio prosigue en los conductos colectores medulares, quizás a través de alguna forma de canales de sodio epiteliales.



¿Qué puede decirse de la resorción de agua en los segmentos tubulares que se encuentran más allá del asa de Henle? La permeabilidad del túbulo contorneado distal al agua es siempre muy baja y permanece sin cambios, aspecto semejante al observado en las ramas ascendentes del asa de Henle. De acuerdo con lo anterior, conforme el líquido fluye por el túbulo contorneado distal y la resorción de sodio prosigue, casi no se resorbe agua. El resultado consiste en que el líquido hiposmótico de antemano que ingresa en el túbulo contorneado distal desde la rama ascendente del asa de Henle se torna aún más



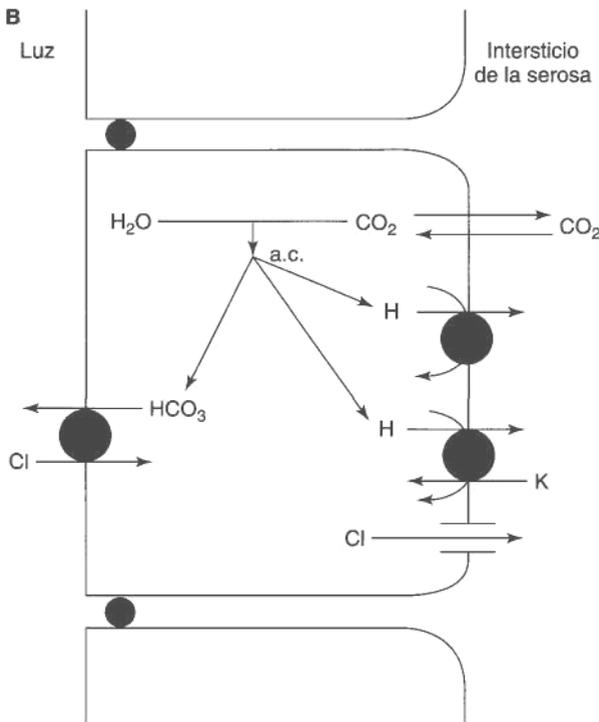
**Figura 6-6.** Vías mayores de transporte en las células intercaladas del conducto colector cortical. El otro tipo principal de célula en los conductos colectores cortical y medular es la célula intercalada. Existen por lo menos dos tipos. **A**, una célula intercalada del tipo A que se encarga de la secreción activa de ácido como iones de hidrógeno ( $H^+$ ) por medio de una ATP-asa de H y por lo menos dos isoformas de ATP-asa de H-K. La ATP-asa de H-K participa también en el equilibrio del potasio. El bicarbonato vuelve a la sangre de manera secundaria a la secreción de  $H^+$  (ciclo isohídrico). La secreción de ácido reacciona a la aldosterona. **B**, una célula intercalada del tipo B, que se encarga de la secreción activa de bases como iones de hidroxilo ( $HCO_3^-$ ) (ciclo isohídrico). El  $H^+$  vuelve a la sangre de manera secundaria a la secreción de bicarbonato (ciclo isohídrico). Los números relativos de células de los tipos A y B dependen del estado acidobásico del individuo. Las células del tipo B son más o menos raras en quienes ingieren dietas que contienen cantidades importantes de proteínas animales. ATP, trifosfato de adenosina.

hiposmótico. Por este motivo el tabulo contorneado distal, como las ramas ascendentes del asa de Henle, funciona como segmento diluyente y separa aún más la sal del agua.



En contraste la permeabilidad del conducto colector al agua —en sus porciones tanto proximal como distal— está sujeta al control fisiológico de la hormona antidiurética (ADH, fig. 6-5). La porción medular interna del conducto colector tiene por lo menos una permeabilidad finita al agua aun en ausencia de ADH, pero las regiones medular externa y cortical poseen una permeabilidad baja que se disipa en ausencia de esta hormona.

En consecuencia, según las concentraciones de ADH, la permeabilidad de la mayor parte del sistema del conducto colector al agua puede ser muy baja, muy elevada o de una magnitud situada entre estos extremos. Cuando la permeabilidad al agua es muy



**Figura 6-6.** (Continuación)

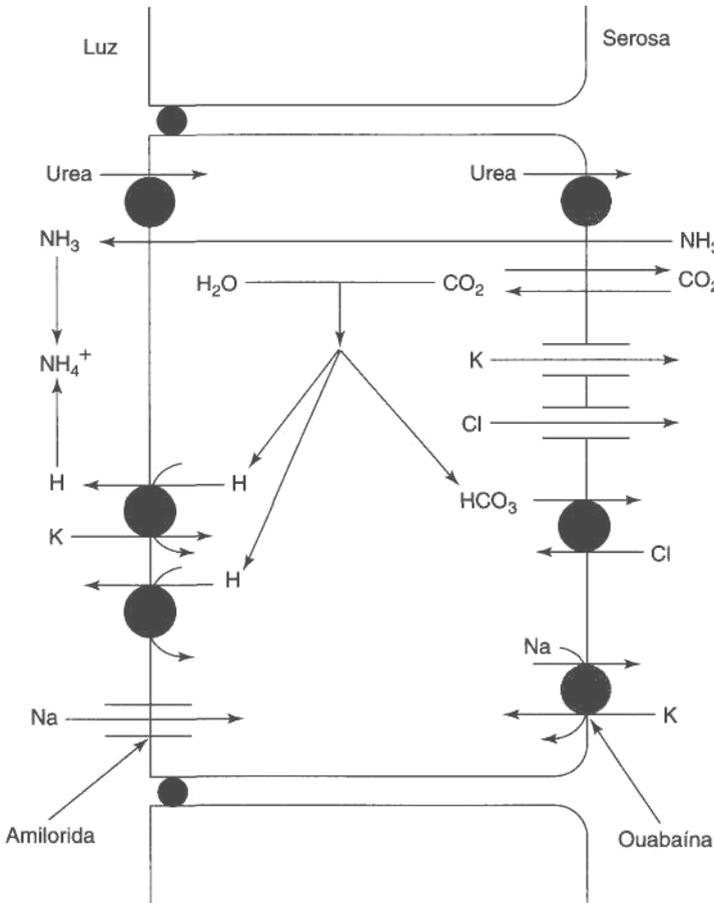
baja, el líquido hipoosmótico que ingresa al sistema del conducto colector desde el túbulo contorneado distal permanece hipoosmótico en su trayectoria a lo largo de los conductos. Cuando este líquido alcanza la porción medular de los conductos colectores, un gradiente osmótico gigantesco favorece la resorción que se produce en cierta extensión. Esto es, aunque hay poca resorción *cortical* de agua sin ADH (en la que la mayor parte de la absorción distal normalmente ocurre), aún hay una absorción medular finita a causa del gradiente osmótico enorme. Sin embargo, como el volumen tubular es tan elevado (es decir, no se resorbió en la corteza), la mayor parte del agua que ingresa al conducto colector medular sigue su camino hasta la pelvis y el uréter. El resultado es excreción de un gran volumen de orina muy hipoosmótica (diluida), o *diuresis de agua*.

En la diuresis de agua, el último segmento tubular que resorbe grandes cantidades de ésta es la rama descendente del asa de Henle; la resorción de solutos (en especial cloruro de sodio) prosigue en todos los segmentos ulteriores, pero la resorción de agua es mínima (aunque no llega a cero en la porción interna de la médula). Nótese que aun cuando ocurre muy poca resorción de agua más allá del asa de Henle, la resorción de sodio no se retarda en gran extensión. Por lo anterior, la concentración intraluminal de sodio puede disminuir casi hasta cero en estos segmentos tubulares y la osmolalidad aproximarse a 50 mosm/kg. (Esto es posible porque estos segmentos tubulares tienen epitelios "apretados" y la fuga retrógrada de sodio del intersticio a la luz tubular es muy escasa a pesar del gran gradiente electroquímico que favorece la difusión.)

¿Qué ocurre cuando la permeabilidad del sistema de conducto colector al agua es muy elevada en vez de muy baja? El agua se resorbe con rapidez conforme el líquido hipoosmótico que ingresa al sistema del conducto colector desde el tabulo contorneado distal pasa a través de los conductos colectores corticales. Esto se debe a la gran diferencia en la osmolalidad entre el líquido luminal hipoosmótico y el líquido intersticial isoosmótico (285 mosm/kg) de la corteza. En esencia el conducto colector cortical resorbe el gran volumen de agua que no acompañó a la resorción de solutos en las ramas ascendentes del asa de Henle y el tabulo contorneado distal. En otras palabras, el conducto colector cortical *invierte* la dilución efectuada por los segmentos diluyentes. Una vez que la osmolalidad del líquido luminal se aproxima a la del líquido intersticial, el conducto colector cortical actúa de manera análoga al tabulo proximal y resorbe cantidades casi iguales de solutos (en particular cloruro de sodio) y agua. El resultado consiste en que el líquido tubular, que deja el conducto colector cortical para ingresar en el conducto colector medular, es isoosmótico en relación con el plasma cortical y su volumen se reduce de manera notable en comparación con la cantidad que llega desde el túbulo distal.

La resorción de solutos prosigue en el conducto colector medular (fig. 6-7) pero la resorción de agua aun es proporcionalmente mayor. Dicho de otro modo, el líquido tubular se vuelve cada vez más hiperosmótico y su volumen se reduce a su paso por los conductos colectores medulares porque el líquido intersticial de la médula es muy hiperosmótico por las razones que se explicarán más adelante.

¿De qué manera la ADH convierte la permeabilidad epitelial baja al agua en permeabilidad elevada? Un nombre alternativo para la ADH es vasopresina, porque esta hormona puede producir constricción de las arteriolas y por tanto incrementar la presión arterial, pero su principal efecto renal es la antiuresis (es decir, "se opone al volumen urinario elevado"). La permeabilidad de los conductos colectores corticales y la médula externa al agua es muy baja en ausencia de ADH y en el mejor de los casos es poca la que se resorbe en estos segmentos, lo que resulta en diuresis de agua. Por otra parte, cuando las concentraciones plasmáticas de ADH son muy elevadas, la permeabilidad de todas las regiones de los conductos colectores al agua es grande y sólo se excreta un pequeño volumen de orina hiperosmótica al máximo. Sin embargo, la reacción tubular a la ADH no sigue la ley del todo o nada, sino que manifiesta incrementos graduales conforme la concentración plasmática de esta hormona se eleva dentro de ciertos límites, lo que permite los ajustes de la permeabilidad del conducto colector al agua y, en consecuencia, la resorción de ésta. (El control de la secreción de ADH se describe en el capítulo 7.) La ADH actúa en los túbulos colectores sobre las células principales, que son las mismas que resorben sodio (y, como se señala en el capítulo 8, secretan potasio). Los receptores renales para la ADH (receptores de vasopresina del tipo 2) se encuentran en la membrana basolateral de las células principales y son distintos de los receptores vasculares (vasopresina del tipo 1). La fijación de ADH mediante sus receptores da por resultado activación de la ciclasa de adenilato, que cataliza la producción intracelular de monofosfato cíclico de adenosina. Este segundo mensajero induce a su vez, por medio de una serie de acontecimientos, la migración de las vesículas intracelulares a la membrana luminal y la fusión con ella. Las vesículas contienen una iso-forma de la proteína del canal del agua llamada acuaporina 2, a través de la cual puede pasar el agua, de modo que la membrana luminal se vuelve muy permeable a ésta. En ausencia de ADH, las acuaporinas se retiran de la membrana luminal por endocitosis. (Como se señaló antes, la permeabilidad de las membranas basolaterales de las células epiteliales renales al agua es siempre elevada a causa de la presencia constitutiva de otras isoformas de acuaporina; por ello la permeabilidad de la membrana luminal es limitante del ritmo.)



**Figura 6-7.** Vías mayores de transporte en el conducto colector medular. Las células se encargan de la secreción de iones de hidrógeno y la resorción de K por medio de la ATP-asa de H y la ATP-asa de H-K en la membrana apical (ciclo  $\beta$ hidrico). La secreción de amoníaco ayuda a atrapar iones de  $\text{H}^+$  en la luz. La resorción de sodio se efectúa por medio de ENaC y la hormona antidiurética (ADH) estimula la resorción de agua. Ocurre también transporte importante de urea, parte del cual es constitutivo y parte es estimulado por la ADH. Este esquema representa un resumen de los procesos de transporte medular. En realidad estos procesos se reparten entre diversos tipos de células que aquí se condensaron con fines de simplicidad. ATP, trifosfato de adenosina.

## CONCENTRACIÓN URINARIA: GRADIENTE OSMÓTICO MEDULAR

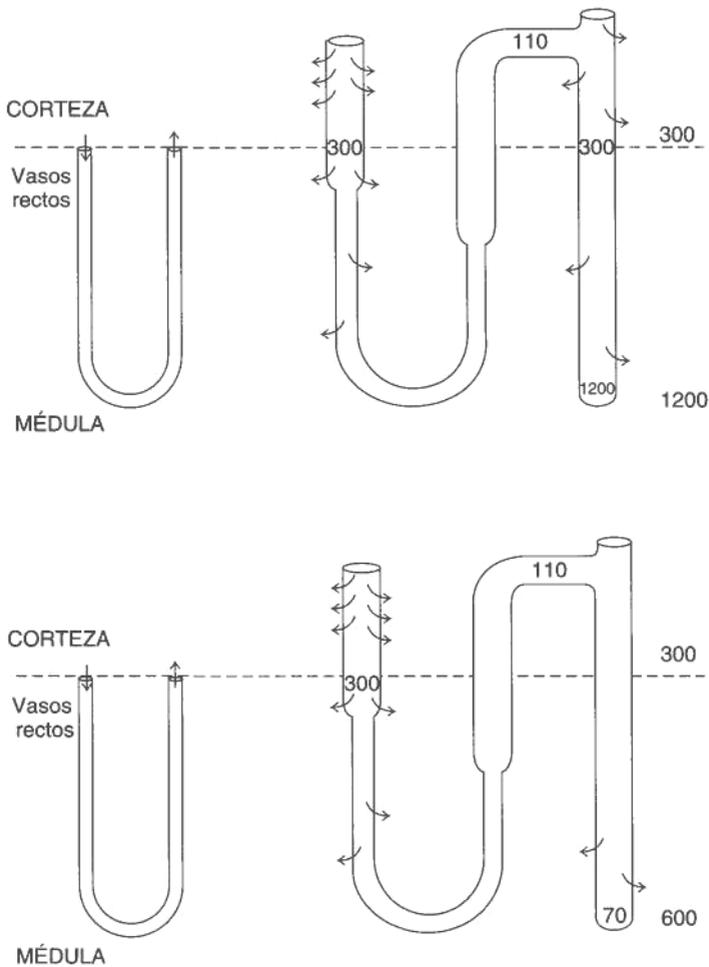
Los riñones pueden producir orina hipoosmótica, isoosmótica o hiperosmótica.



La producción de orina hipoosmótica es un proceso comprensible: los túbulos (en particular la rama gruesa ascendente del asa de Henle) resorben hasta cierto punto más solutos que agua y el líquido diluido que queda en la luz se excreta. La producción de orina hiperosmótica también es directa porque la resorción

de agua desde la luz hacia el intersticio hiperosmótico concentra ese líquido luminal y deja una orina concentrada para que se excrete. El asunto es saber lo que los riñones hacen para generar un intersticio medular hiperosmótico. No sólo el intersticio medular es hiperosmótico, sino que además existe un *gradiente* de osmolalidad que se incrementa desde el valor casi isoosmótico a nivel del borde corticomedular hasta un máximo que excede 1 000 mosm/kg a nivel de la papila. (El valor máximo depende de ciertas condiciones; es el más alto durante los periodos de deshidratación y sólo es de la mitad del observado durante la hidratación excesiva.) Ciertos aspectos del modo en que los riñones generan un gradiente osmótico medular aún siguen sin aclararse. Sin embargo, los aspectos esenciales se conocen bien y a partir de ahora la descripción se enfoca en ellos.

Los principales componentes del sistema que producen el gradiente osmótico medular son: 1) transporte activo de NaCl por la rama gruesa ascendente desde la luz de la nefrona hacia el intersticio, 2) distribución extraordinaria de los vasos sanguíneos en la médula con los componentes descendentes en aposición íntima contra los componentes ascendentes y 3) recirculación de la urea entre los conductos colectores medulares y las porciones profundas de las asas de Henle (figs. 6-7 y 6-8). Las acciones de la rama gruesa ascendente son las que se comprenden con más facilidad. En la unión entre las porciones interna y externa de la médula, las ramas ascendentes de todas las asas de Henle, ya sean largas o cortas, se vuelven hacia las regiones gruesas y permanecen con este espesor durante toda su trayectoria hasta que alcanzan las cápsulas de Bowman originales de las que surgieron en la corteza. Conforme retiran solutos sin agua desde el líquido luminal y lo diluyen, vierten de manera simultánea estos solutos también sin agua hacia el intersticio circundante (es decir, tienden a concentrar el líquido intersticial). Esta acción de la rama gruesa ascendente es crucial. Si el transporte por la rama gruesa ascendente se inhibe (p. ej., mediante diuréticos de asa que bloquean el simportador de Na-K-2 Cl), el líquido contenido en la luz no se diluye y no ocurre concentración intersticial, por lo que la orina se vuelve isoosmótica. En las porciones de la rama gruesa ascendente que se encuentran en la corteza, el soluto resorbido simplemente se mezcla con el material que los túbulos contorneados principales cercanos resorbieron. Como la corteza contiene abundantes capilares peritubulares, el material resorbido pasa de inmediato hacia los vasos sanguíneos y retorna a la circulación general. No obstante, el flujo de sangre es mucho más bajo en la médula y circula por la distribución paralela que se describió en el capítulo 1. El término flujo sanguíneo bajo significa que pueden acumularse solutos en el intersticio medular para producir una osmolalidad mucho más alta que la de la sangre que le llega. (Si no hubiera flujo de sangre, en teoría, podrían acumularse solutos sin límite, pero el flujo sanguíneo medular, aunque bajo, es finito). El flujo sanguíneo bajo no crea la hiperosmolalidad sino que más bien la preserva. Otro factor vascular mayor es la distribución física de los vasos rectos descendentes y ascendentes que corren en paralelo muy cerca entre sí. Las propiedades específicas de permeabilidad de los vasos medulares y el contenido osmótico preciso del plasma en diversas regiones aún son inciertos, pero, como otros lechos capilares, está claro que solutos y agua pueden entrar y salir de los vasos rectos. El plasma contenido en su interior intercambia material suficiente con el intersticio para que la osmolalidad plasmática por lo menos se aproxime a la de los alrededores; en otras palabras, el plasma se vuelve hiperosmótico conforme circula por la profundidad de la médula. Si los vasos sanguíneos, que ingresan a la médula por la unión corticomedular, la abandonarían por la papila (es decir, sólo correrían por ella en línea recta), removerían un líquido muy hiperosmótico y tenderían a eliminar la hiperos-



**Figura 6-8.** Control renal del agua en los estados de antidiuresis máxima (A) y diuresis máxima (B). Los valores de la derecha indican la osmolaridad intersticial, en tanto que los situados dentro de los túbulos indican la osmolaridad luminal. Las flechas señalan los sitios de resorción de agua. Tanto en la antidiuresis como en la diuresis, la mayor parte (65%) del agua filtrada se resorbe en el túbulo proximal y otro 10% en la rama descendente del asa de Henle. La resorción relativamente más grande de solutos por el asa produce de manera global un líquido luminal muy diluido en el túbulo distal (110 mosm). Durante la antidiuresis, las acciones de la hormona antidiurética permiten la resorción ulterior de agua en los túbulos colectores cortical y medular, lo que resulta en un líquido final muy hiperosmótico (1 200 mosm). Durante la diuresis no se produce resorción de agua en el túbulo colector cortical, pero ocurre un poco en el túbulo colector medular interno. La resorción sostenida de solutos reduce el contenido de éstos en un grado aún mayor que el contenido de agua y la orina final es muy diluida (70 mosm). En los vasos rectos paralelos hay un intercambio considerable tanto de solutos como de agua, de modo que la osmolaridad plasmática y la concentración de solutos se equilibran con el intersticio circundante. Los vasos rectos remueven los solutos y el agua resorbidos en la médula. Como siempre ocurre cierta resorción neta de volumen en la médula inclusive en los estados de diuresis, el flujo de plasma de los vasos rectos que sale de la médula excede siempre el flujo de plasma que ingresa en ella.

molalidad del intersticio. Sin embargo, en vez de dejar la médula en la punta, los vasos rectos cambian su trayectoria y vuelven a la unión corticomedular. Conforme el plasma hiperosmótico fluye hacia arriba, tiende una vez más a equilibrarse con el intersticio circundante cuya osmolalidad está decreciendo en estos momentos. Del mismo modo que el plasma se vuelve cada vez más hiperosmótico en su camino hacia abajo, ahora se torna menos hiperosmótico y se acerca a un valor isoosmótico conforme fluye hacia arriba. El flujo de sangre por vasos paralelos en direcciones opuestas y la capacidad de los vasos para equilibrar al menos en parte su contenido con el del intersticio circundante se denomina *sistema de intercambio a contracorriente* y es un componente importante del gradiente osmótico medular. Esta distribución a contracorriente no puede generar por sí misma el gradiente osmótico, pero es crucial para preservarlo.

El tercer elemento del sistema es la recirculación de urea. Este proceso de recirculación se describió en el capítulo 5 y se revisa aquí. La urea (concentración plasmática típica  $\Rightarrow$  5 mmol/L) se filtra con libertad y cerca de la mitad se resorbe en el tabulo proximal. Se secreta en el asa de Henle (regiones delgadas) con restauración esencial de la urea tubular hasta montar la carga filtrada. Desde aquí hasta los conductos colectores medulares internos su transporte es escaso, de modo que cualquier cantidad de urea que llegue a la rama gruesa ascendente permanece allí al principio de los conductos colectores medulares internos. Como casi toda el agua se resorbió para este momento (por los conductos colectores corticales y medulares externos), la *concentración* luminal de urea se incrementa hasta cerca de 50 veces su valor plasmático (500 mmol/L o más). Algo de urea se resorbe en los conductos colectores medulares internos mediante uni-portadores especializados de ésta (proteínas UT; fig. 6-7). Puesto que el flujo sanguíneo en esta región es bajo, la urea resorbida eleva la concentración intersticial cercana a la de la luz (p. ej., 500 mmol/L o más según las condiciones existentes). De manera característica la mitad de la carga filtrada se queda en la luz y se excreta. Si la concentración de urea del líquido intersticial es de 500 mmol/L, la osmolalidad intersticial debe ser de por lo menos 500 mosm/kg pero, desde luego, es mucho más alta a causa de una contribución osmótica mayor del cloruro de sodio. Por lo general, la urea constituye cerca de la mitad de la osmolalidad medular y el cloruro de sodio la otra mitad. Conforme la osmolalidad medular aumenta y disminuye con las condiciones cambiantes (véase la descripción más adelante) las concentraciones de ambos componentes se elevan y descenden. Por ahora el aspecto clave consiste en que, mediante la recirculación de la urea de nuevo hacia el intersticio, ésta contribuye en gran medida a la hiperosmolalidad de la médula y permite que los riñones excreten orina hiperosmótica. La importancia de la urea para generar el gradiente osmótico medular se pone de relieve en el caso de la ingestión deficiente de proteínas, cuya consecuencia es una producción metabólica muy reducida de urea. En estas condiciones la capacidad de los riñones para producir orina muy concentrada se trastorna.

Como se mencionó antes, la magnitud del gradiente osmótico medular (en realidad la osmolalidad máxima encontrada en la parte interna de la médula) varía de acuerdo con los estados de hidratación. La ADH, además de elevar la permeabilidad al agua en los conductos colectores corticales y medulares, incrementa también su permeabilidad a la urea al estimular una isoforma específica sensible a la ADH de los uniportadores de urea pero sólo en los conductos colectores medulares internos. Considérese la forma en que esto afecta el gradiente osmótico medular. La tasa de filtración glomerular (TFG) es baja en cierto grado y las concentraciones de ADH son altas cuando una persona está deshidratada. La extracción de agua en el conducto colector cortical remueve la

**Cuadro 6-5.** Composición del líquido intersticial medular y la orina durante la formación de orina concentrada u orina diluida

Líquido intersticial en la punta de la médula (mosm/L)	Orina (mosm/L)
Urea = 650 Na <sup>+</sup> + Cl <sup>-</sup> = 750 <sup>a</sup>	Orina concentrada Urea = 700 Solutos que no son urea = 700 (Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , K <sup>+</sup> , urato, creatinina, etc) <sup>a</sup>
Urea = 300 Na <sup>+</sup> + Cl <sup>-</sup> = 350 <sup>a</sup>	Orina diluida Urea = 30-60 Solutos que no son urea = 10 a 40 (Na <sup>+</sup> , Cl <sup>-</sup> , K <sup>+</sup> , urato, creatinina, etc.) <sup>b</sup>

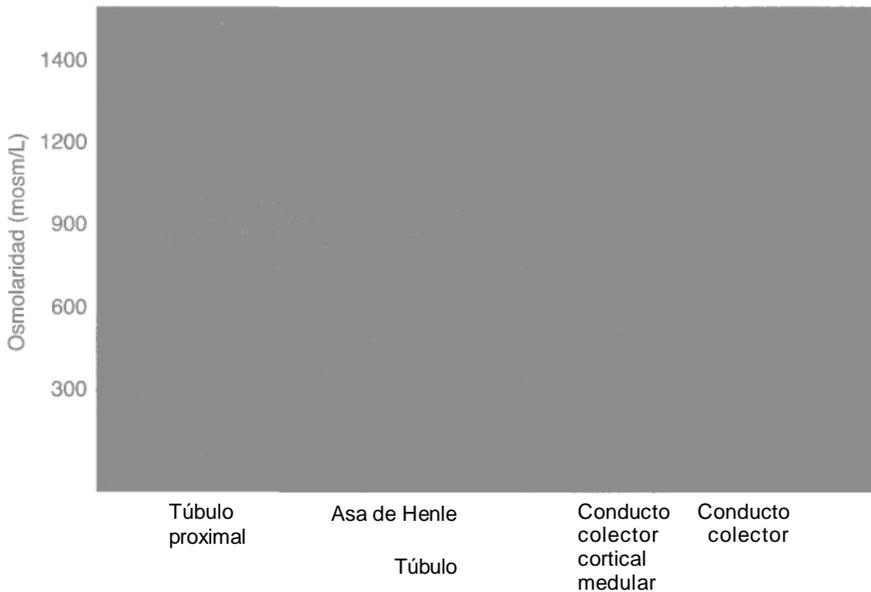
<sup>a</sup> Algunos otros iones (p.ej., K<sup>+</sup>) contribuyen en menor medida a esta osmolaridad.

<sup>b</sup> De acuerdo con el estado de equilibrio del sodio, la concentración de éste en la orina puede variar desde indetectable hasta la de la mayor parte de los osmolitos.

mayor parte de agua de la luz (y la vuelve isoosmótica con el intersticio cortical). Luego, conforme el volumen restante pero muy reducido fluye por la médula con osmolalidad elevada, se produce concentración ulterior. La mayor permeabilidad a la urea propiciada por la ADH ayuda mucho a generar el gradiente osmótico medular al permitir la recirculación de este metabolito.

¿Qué ocurre en los estados de sobrehidratación, como después de un concurso de ingestión de agua (u otro líquido)? Las concentraciones de ADH son bajas en estos casos. La TFG es elevada. En los conductos colectores corticales sólo se resorbe una pequeña cantidad del líquido tubular que entra en ellos y la urea tubular no se concentra de manera importante. Un gran volumen de líquido muy diluido con una concentración odesta de urea se libera hacia los conductos colectores medulares internos. En contraste con los conductos colectores corticales y medulares externos, que son casi impermeables al agua en ausencia de ADH, el conducto colector medular interno tiene una permeabilidad finita al agua en ausencia de esta hormona. Aunque esta permeabilidad al agua no es grande, la fuerza osmótica impulsora es gigantesca, por lo que se resorben cantidades sustanciales de agua. (Sin embargo, no se resorbe aún más y por tanto el volumen urinario todavía es muy grande.) No se resorbe mucha urea; de hecho al inicio puede secretarse porque su concentración luminal es más baja que la del intersticio medular. El resultado de la resorción de agua y la resorción baja (o nula) de urea consiste en que la médula interna se "diluye" en parte (es decir, la concentración de urea y la osmolalidad total del intersticio medular disminuyen con el paso del tiempo). La osmolalidad decrece hasta cerca de la mitad de su valor (a 500 a 600 mosm/kg) durante la deshidratación máxima (cuadro 6-5). Por este motivo la sobrehidratación durante varios días antes de una actividad física esforzada (p. ej., carrera de maratón) que se acompaña de pérdida de agua en forma de sudor puede ser contraproducente, porque el riñón será incapaz de conservar el agua en la extensión en que podría hacerlo si el intersticio medular estuviera concentrado con normalidad.

La figura 6-9 resume los cambios antes descritos en el volumen y la osmolalidad del líquido tubular conforme circula a lo largo de la nefrona y enfatiza el modo en que, una vez que el líquido entra al sistema del conducto colector, la osmolalidad depende en gran medida de las concentraciones de ADH.



*Figura 6-9.* Osmolaridad del líquido tubular y porcentaje de agua filtrada que queda en diferentes sitios a lo largo del túbulo. Los últimos valores, desde luego, se derivan simplemente de los presentados en el cuadro 6-2 para el porcentaje de agua que cada segmento tubular resorbe. ADH, hormona antidiurética

## CONCEPTOS CLAVE



**1** La resorción de la mayor parte del agua filtrada, los aniones y el contenido osmótico se vinculan con la resorción activa de sodio.



**2** En todas las condiciones, la gran mayor parte del volumen filtrado se resorbe de manera isoosmótica en el túbulo proximal de un modo por completo dependiente de la resorción activa de sodio.



**3** La capacidad para generar orina de osmolalidad variable depende de la "separación entre la sal y el agua" en los segmentos diluyentes.



**4** La resorción del agua que queda en la luz más allá del asa de Henle es variable y depende del estado de hidratación, lo que permite a los riñones excretar un volumen elevado de orina diluida, un volumen bajo de orina concentrada o bien orina con un volumen y una concentración intermedios entre estos extremos.



**5** Las concentraciones de ADH determinan si el líquido hipoosmótico que deja los segmentos diluyentes se excreta en gran medida como tal o su mayor parte se resorbe en forma subsecuente.



La resistencia del gradiente osmótico medular depende de 1) dilución por la rama gruesa ascendente, 2) recirculación de la urea y 3) flujo de sangre de bajo volumen a contracorriente por los vasos rectos.



## PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 6-1. *Un varón ingiere 12gde sodio al día. Su pérdida extrarrenal (tubo digestivo y sudor) es de 0.4 g/día. En el estado sostenido, ¿qué cantidad de cloruro de sodio se excreta cada día en la orina?*
- 6-2. *El manitol es una sustancia que en ocasiones se administra para reducir el edema cerebral. Los riñones regulan esta medicación de manera semejante a la de la inulina. ¿Qué efecto tendría la administración de una gran carga de manitol sobre la excreción de sodio?*
  - A. Ninguno
  - B. Aumento de la excreción de sodio
  - C. Reducción de la excreción de sodio
- 6-3. *La inhibición completa del transporte activo de sodio y cloruro por la rama gruesa ascendente del asa de Henle podría casi eliminar la capacidad de los riñones para excretar orina concentrada. ¿ Verdadero o falso?*
- 6-4. *Incrementar la permeabilidad pasiva de la rama gruesa ascendente del asa de Henle al sodio y al cloruro reduciría la capacidad de concentración máxima del riñón. ¿ Verdadero o falso?*
- 6-5. *La resorción activa de sodio y cloruro por la rama delgada descendente del asa de Henle es un componente del sistema multiplicador a contracorriente. ¿ Verdadero o falso?*
- 6-6. *En situaciones en que las concentraciones de ADH son máximas ocurre un flujo global neto de líquido desde el intersticio medular hacia los vasos rectos. ¿ Verdadero o falso?*
- 6-7. *En condiciones en que las concentraciones de ADH son mínimas ocurre un flujo global neto de líquido desde el intersticio medular hacia los vasos rectos. ¿ Verdadero o falso?*
- 6-8. *Se administra un fármaco que bloquea todos los canales y los transportadores de sodio en la membrana luminal a todo lo largo del túbulo, pero que no tiene ninguna acción sobre las bombas de ATP-asa de Na-K en la membrana basolateral. ¿Qué ocurre con la resorción de sodio?*

# Control de la excreción de sodio y agua: regulación del volumen y la osmolalidad plasmáticos, y control renal de la presión arterial sistémica

7

## OBJETIVOS

---

*El estudiante describe la regulación renal del volumen de líquido extracelular, el equilibrio del sodio corporal total y del agua corporal total, y la osmolalidad sanguínea y sus relaciones con la presión arterial sistémica:*

- ▶ *Describe tres dominios temporales del control de la presión arterial y los principales mecanismos que se relacionan con ellos.*
  - ▶ *Describe las relaciones entre la renina y la angiotensina II.*
  - ▶ *Describe los tres detectores que pueden alterar la secreción de renina.*
  - ▶ *Define la natriuresis y la diuresis por presión.*
  - ▶ *Define la retroalimentación tubuloglomerular describe el mecanismo de ésta y de la autorregulación de la tasa de filtración glomerular.*
- El estudiante describe la regulación renal del equilibrio corporal total de sodio: Enuncia la*
- ▶ *fórmula que relaciona filtración, resorción y excreción de sodio.*
  - ▶ *Describe la naturaleza y las localizaciones de los receptores ("sensores") en los reflejos reguladores del sodio.*
  - ▶ *Lista los seis factores que regulan la excreción de sodio.*
  - ▶ *Describe el origen tisular de la aldosterona, sus sitios renales de acción y su efecto sobre la resorción de sodio.*
  - ▶ *Lista los factores que controlan la secreción de aldosterona y señala el de mayor importancia en condiciones normales.*
  - ▶ *Enuncia el origen de los péptidos natriuréticos auriculares, el estímulo para su secreción y su efecto sobre la resorción de sodio y la tasa de filtración glomerular.*
  - ▶ *Describe el efecto de la hormona antidiurética sobre la resorción de sodio.*
  - ▶ *Menciona todos los efectos directos e indirectos de las catecolaminas y la angiotensina II sobre la resorción de sodio.*
  - ▶ *Describe cómo los factores físicos intrarrenales influyen en la resorción de sodio; define el modo en que los cambios de la fracción de filtración influyen en la resorción de sodio; predice los cambios en los factores físicos que ocurren con los cambios en el equilibrio de sodio o hídrico y la forma en que alteran la resorción de sodio y agua.*
  - ▶ *Define el equilibrio glomerulotubular y describe su importancia.*
  - ▶ *Distingue entre el hiperaldosteronismo primario y el secundario; describe los cambios hormonales en cada uno de ellos así como la presencia o la ausencia de "escape".*

*El estudiante comprende la regulación renal del equilibrio corporal total de agua y el control de la osmolalidad plasmática:*

- ▶ *Describe el origen de la hormona antidiurética y los dos controles reflejos mayores de su secreción; define la diabetes insípida y el efecto de la hormona antidiurética sobre las arteriolas.*
- ▶ *Distingue entre los cambios reflejos que ocurren cuando un individuo sufre pérdida isoosmótica de líquido por diarrea en contraste con la pérdida pura de agua (es decir, pérdida de solutos y agua en comparación con pérdida pura de agua).*
- ▶ *Describe el control de la sed.*
- ▶ *Elabora un esquema en forma de hoja de flujo de las vías por las que las excreciones de sodio y agua se alteran en respuesta a la sudación, la diarrea, la hemorragia, las dietas alta y baja en sal.*

Como se mencionó en el capítulo 1, los animales terrestres, a diferencia de sus contrapartes marinas, tienen un problema singular. La función normal de casi todos los órganos y tejidos requiere que se encuentren embebidos en un medio de composición de sal y agua casi por completo constante. Esta constancia debe mantenerse a pesar de la ingestión de cantidades de sal y agua que no sólo son muy variables, sino que suelen ser independientes una de otra (el ser humano rara vez bebe solución salina isotónica). Por ello, no sorprende que existan mecanismos independientes para la regulación del contenido corporal total y del contenido plasmático de sal y agua. Sin embargo, hay razones para que la regulación coordinada de sal y agua conduzca a la secreción de líquido isotónico. Los procesos básicos para el control renal de la sal y el agua se describieron en los capítulos 4 y 6. En éste se estudia la *regulación* de esos procesos. Es una tarea hercúlea porque se enfrenta a lo que parece nada menos que una mezcolanza muy compleja de mecanismos que interactúan. El objetivo de este capítulo es desarrollar una orientación de las maneras en que el pensamiento respecto a este tópico está organizado. Primero se presenta una revisión general y después se examinan más de cerca los diversos elementos.

Para regular la sal y el agua, los riñones regulan en realidad cuatro cantidades de manera simultánea: equilibrio del agua, equilibrio de la sal, osmolalidad y presión arterial (se hace referencia a la presión de la sangre como "arterial" porque es la que se mide en casi todos los casos; cuando la presión medida es la venosa general, venosa pulmonar, arterial pulmonar, capilar, etc., se especifica de manera respectiva). Los dos primeros aspectos parecen ser directos: los riñones regulan la excreción de agua y la de sal para establecer el equilibrio con su ingreso. La osmolalidad es más complicada porque no es una sustancia que tenga un ingreso y una excreción; más bien es la *razón* de sustancias (solutos y agua). En esencia, la osmolalidad plasmática es la razón entre el contenido corporal de sodio (y sus aniones acompañantes) y el de agua. Por tanto, cualquier cambio en el equilibrio de agua y el de sodio modifica la osmolalidad. En última instancia la presión arterial es quizá el aspecto regulado más importante. La presión arterial resulta crucial en el equilibrio de sal y agua porque desempeña una función enorme en la generación de señales que alteran la excreción de agua y sodio por los riñones.

## REGULACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

La regulación de la presión arterial es un proceso complejo que aún no se explica del todo, pero que abarca diversos conceptos y componentes de importancia. Primero se encuentra el concepto de *punto de ajuste*, que es el valor que la presión arterial debe tener en cualquier

momento. El punto de ajuste de la presión arterial es semejante al de la temperatura en el termostato del aire acondicionado de una casa habitación. Segundo, regular la presión arterial cerca de su punto de ajuste requiere *detectores* de ésta ("medidores de presión"), que valoran el nivel de este signo vital en cualquier momento. En tercer lugar están las *señales* generadas como reacción a los cambios de la presión arterial percibidos por los detectores que se comunican con el cuarto componente: los *efectores*, que cambian lo que es necesario en respuesta a las señales con objeto de elevar o disminuir la presión arterial y devolverla a su punto de ajuste. Con fines de simplificación se consideran tres aspeaos temporales contrastantes del control de la presión arterial: el control de momento a momento a corto plazo (segundos a minutos), el control a plazo intermedio (minutos a horas) y el control a largo plazo (horas a días).

 A continuación se examina, para cada dominio temporal, la forma en que el punto de ajuste se establece, los detectores y las señales importantes que éstos generan y el modo en que las señales influyen sobre los efectores para conservar el punto de ajuste o estado equilibrado. El control a corto plazo comprende el reflejo baroreceptor clásico que regula el funcionamiento cardiaco y las resistencias vasculares para compensar los cambios en la actividad y la postura. El control a plazo intermedio abarca reacciones de los sensores renales de la presión arterial que conducen a la producción de agentes químicos (renina y angiotensina II), que alteran las resistencias vasculares a fin de corregir la presión arterial. Ambos mecanismos de control modifican la presión arterial al cambiar la resistencia del árbol vascular. El control a largo plazo incluye regulación renal de la excreción de agua y sal para alterar el volumen de líquido dentro del árbol vascular. Los mecanismos a corto plazo pueden influir en los mecanismos a plazo intermedio; los mecanismos a plazo intermedio pueden a su vez iniciar la actividad de los mecanismos a largo plazo, y estos últimos pueden proveer la retroalimentación necesaria para establecer el punto de ajuste de la presión alrededor del cual operan los mecanismos más rápidos. A pesar de esta sobreposición entre estos sistemas en cuanto a mecanismos e interacciones, aún es útil concebirlos como procesos separados pero que interactúan.

## Regulación de la presión arterial a corto plazo

La presión arterial está regulada alrededor de un punto de ajuste controlado por un grupo de núcleos del tallo cerebral que suelen denominarse de manera conjunta *centro vasomotor*.

 Existen dos tipos principales de detectores para el control de la presión arterial a corto plazo. El primero lo constituyen los barorreceptores que median el reflejo clásico de este nombre. Son células nerviosas aferentes (mecanorreceptores) con terminaciones sensitivas localizadas en las arterias carótidas y el cayado aórtico. Informan la presión arterial al centro vasomotor por vías nerviosas sensitivas. El segundo grupo lo conforman los barorreceptores cardiopulmonares. También son células nerviosas con terminaciones sensitivas localizadas en las aurículas y en ciertos sitios de la vasculatura pulmonar. Con frecuencia se refieren como barorreceptores de baja presión porque valoran las presiones en las regiones del árbol vascular en las que estas presiones son más bajas que en las arterias. Los barorreceptores cardiopulmonares funcionan como detectores *defacto* del volumen arterial en el sentido de que las presiones en las aurículas y los vasos pulmonares se incrementan cuando el volumen sanguíneo aumenta, en tanto que disminuyen cuando este último lo hace. Junto con los barorreceptores arteriales, envían información nerviosa aferente al centro vasomotor del mesencéfalo.

Con base en los impulsos que recibe desde los barorreceptores arteriales y cardiopulmonares, el centro vasomotor envía señales reguladoras a los sistemas efectores: el corazón,

los vasos sanguíneos y los riñones por las vías del sistema nervioso autónomo. Los cambios en la actividad del centro vasomotor del tallo cerebral producen modificaciones en las señales simpáticas que estimulan en forma directa la vasoconstricción o la dilatación de arteriolas y venas, con cambios consecuentes en la resistencia vascular periférica y la presión venosa central (PVC). La disminución de la presión arterial incrementa la actividad simpática y en consecuencia la resistencia vascular periférica y la PVC para producir un retorno rápido a la presión arterial casi normal. Además de su efecto sobre la resistencia vascular, la actividad simpática altera también la frecuencia cardíaca y la contractilidad del corazón para corregir los cambios a corto plazo de la presión arterial. Estos mecanismos efectores rápidos actúan de inmediato cuando la presión empieza a cambiar como resultado de actividad muscular o modificaciones simples de la postura.

El resultado de la actividad de los mecanismos de señalamiento es la estabilización de la presión arterial en su punto de ajuste, la presión arterial media, que en la mayoría de las personas es un poco menor de 100 mmHg. El punto de ajuste no se fija de manera rígida; varía durante el día, según la actividad y los niveles de excitación, y disminuye durante el sueño.<sup>1</sup> Se encuentra una complicación en el hecho de que el valor del punto de ajuste a largo plazo en realidad lo determinan los riñones (como se describe más adelante). Esto es, el procesamiento renal de sal y agua define en última instancia el valor promedio del punto de ajuste de la presión arterial del centro vasomotor del tallo cerebral. En tanto los riñones regulen la excreción de sal y agua de la manera apropiada, el valor promedio de la presión arterial durante el transcurso del día será normal. Sin embargo, si la excreción es inapropiada y permanece así por varios días, el punto de ajuste se modificará a un nuevo valor.

Como su nombre lo indica, el control de la presión arterial a corto plazo mediante el reflejo barorreceptor y las señales de los barorreceptores cardiopulmonares es un sistema de acción rápida que puede reaccionar a las perturbaciones externas de la presión en una escala de tiempo de unos cuantos segundos (uno o dos latidos cardíacos). Ambos tipos de detectores de la presión funcionan en concierto para producir señales simpáticas que mantienen la presión arterial casi constante a corto plazo por medio de reacciones efectoras vasculares y cardíacas. No obstante, además de iniciar las reacciones rápidas, los cambios de las señales simpáticas también tienen efectos sobre el riñón que contribuyen a iniciar la regulación de la presión arterial a plazo intermedio.

### **Contribución del riñón a la regulación de la presión arterial a plazo intermedio**

Aunque el riñón no contribuye al control a corto plazo de la presión arterial, tiene la capacidad para reforzar poderosamente los efectos vasculares a corto plazo del centro vasomotor si una desviación de la presión arterial se mantiene durante más de unas cuantas decenas de segundos.



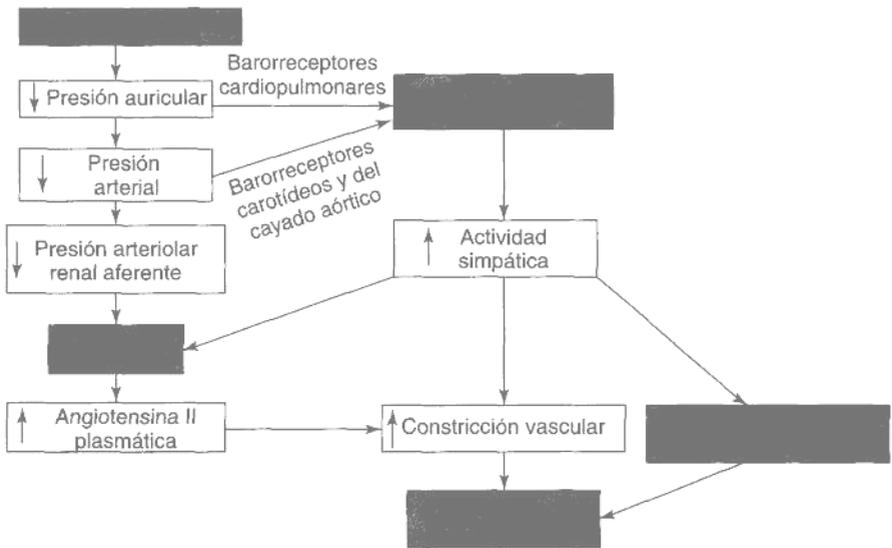
Los principales detectores que participan en esta regulación a plazo intermedio de la presión arterial son las células sensibles al interior de los riñones, a menudo llamadas *barorreceptores intrarrenales*, que perciben la presión arteriolar aferente renal. Desde el punto de vista anatómico, estos elementos no son barorreceptores verdaderos sino más bien especializaciones de las células de la arteriola aferente: *células*

<sup>1</sup> Un ejemplo de esta variación es el caso de algunos pacientes que experimentan "hipertensión de bata blanca", un fenómeno en el que su presión arterial es normal mientras descansan tranquilamente en casa pero se eleva cuando un médico que tiene puesta la bata profesional se las mide en el consultorio.

*granulosas* que forman parte del *aparato yuxtaglomerular*. Los barorreceptores intrarrenales no son células nerviosas y *no* envían señales al centro vasomotor del tallo cerebral. Más bien actúan por completo dentro del riñón. Aunque las células granulosas que funcionan como barorreceptores intrarrenales no envían señales en sentido central, llegan a ellas señales nerviosas que se originan en el centro vasomotor (generadas en respuesta a los receptores vasculares) por los nervios simpáticos renales. Como reacción a los cambios de la presión arteriolar aferente *o bien* a las señales conducidas por los nervios simpáticos renales, las células granulosas liberan la hormona peptídica *renina*. Cuando la estimulación simpática se incrementa a causa de disminución de la presión arterial general u ocurre una reducción en la presión arterial renal, las células granulosas secretan renina. La liberación de esta hormona inicia una serie complicada de fenómenos bioquímicos. La renina es una enzima proteolítica que desdobra el angiotensinógeno circulante (un péptido que se produce en el hígado) para formar angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) de las células endoteliales de los capilares (sobre todo en el lecho pulmonar pero también en el riñón) segmenta aún más la angiotensina I para producir angiotensina II. Los fármacos que reducen la actividad de esta enzima se conocen como inhibidores de la ECA. La angiotensina II es un vasoconstrictor poderoso que incrementa la resistencia periférica total y la presión arterial. Todos estos sucesos se producen con rapidez (pero no con tanta como los reflejos barorreceptores) en respuesta a la disminución de la presión arterial y representan una corrección mediada por los riñones de los cambios de la presión arterial que refuerza los cambios a corto plazo producidos por los barorreceptores vasculares; sin embargo, los cambios vasculares mediados por la angiotensina II se inician con más lentitud (decenas de segundos a minutos) y son más persistentes. Los mecanismos que participan en la regulación de la presión arterial a plazos corto e intermedio se resumen en la figura 7-1.

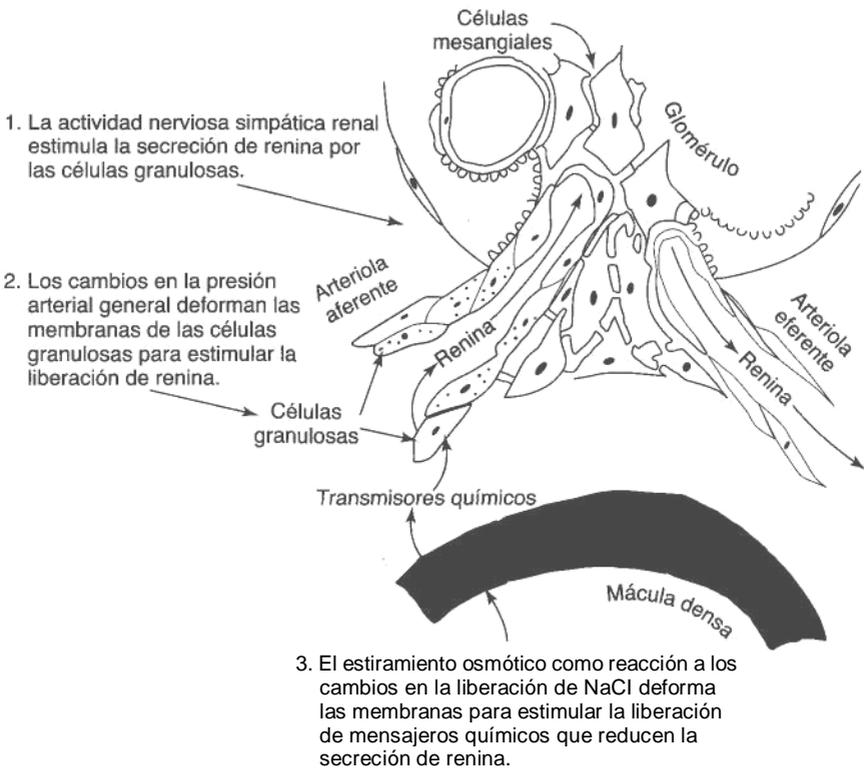
### Control de la secreción de renina

Aunque las etapas de la producción de angiotensina II son varias, el determinante primario de las concentraciones circulantes de esta última es la producción y la liberación de renina por las células granulosas. Por ello, es importante comprender el control de la secreción de renina para hacerlo con el control de la presión arterial. Los detectores primarios que controlan la secreción de renina son tres. Dos de ellos ya se mencionaron. Los primeros detectores son los barorreceptores vasculares, que envían señales por los nervios simpáticos renales que estimulan las células granulosas: la activación de los receptores adrenérgicos beta<sub>1</sub> sobre las células granulosas estimula la secreción de renina por un proceso dependiente de mono-fosfato cíclico de adenosina y cinasa A de proteínas (figs. 7-2 y 7-3). La actividad de los nervios simpáticos renales produce también constricción arteriolar aferente y reducción del flujo sanguíneo renal (FSR; fig. 7-4). Los segundos detectores son los barorreceptores intrarrenales. Estos receptores son células granulosas que se deforman en respuesta a los cambios de la presión arteriolar aferente; cuando la presión disminuye, la producción de renina aumenta (figs. 7-2 y 7-3). Por tanto, las células granulosas actúan como detectores (de la presión arteriolar renal) y como efectores (liberan renina) en respuesta a los cambios de la presión y la actividad simpática. Las señales que se transmiten del sistema vasomotor a las células granulosas productoras de renina garantizan una coordinación estrecha entre la actividad rápida del reflejo barorreceptor y el sistema de renina y angiotensina de acción más lenta; esto es, las regulaciones a plazos corto e intermedio comparten por lo menos un grupo de detectores. De todas maneras la regulación a un plazo intermedio tiene un detector intrarrenal de la presión distinto que puede funcionar en ausencia de inervación renal



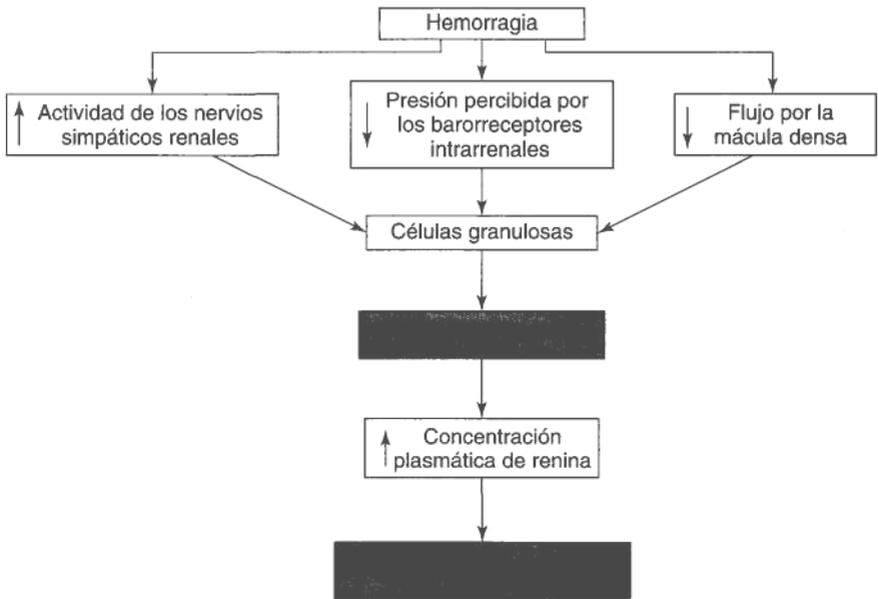
**Figura 7-1.** Regulación a plazos corto e intermedio de la presión de la sangre. La presión sanguínea anormal en el lado arterial o venoso de la circulación se debe a una desigualdad entre la capacidad de ese segmento del árbol vascular para dar cabida a la sangre y el volumen real en su interior. Por lo general la regulación de la presión arterial a plazos corto e intermedio comprende alteración del funcionamiento cardíaco y relajación o contracción del músculo liso vascular. Ambas acciones compensan los cambios del volumen y por tanto restablecen la presión. Esta figura ilustra la secuencia de acontecimientos que se relacionan con la disminución del volumen sanguíneo (p.ej., después de hemorragia o diarrea intensa). La reducción del volumen sanguíneo venoso, donde la mayor parte de la sangre reside, reduce el llenado cardíaco y disminuye de manera consecuente el volumen por contracción y la presión arterial. La reducción de la presión arterial y del volumen de sangre contenido en el sistema venoso altera la actividad de los barorreceptores en diversos sitios, todos los cuales activan el centro vasomotor, que se encuentra en el tallo cerebral. La activación del centro vasomotor incrementa la actividad del sistema nervioso simpático. La actividad simpática mayor produce dos efectos de primera importancia. El primero es un efecto directo sobre la contractilidad y el gasto cardíaco y la constricción de los vasos periféricos, sucesos ambos que culminan en una corrección rápida a corto plazo de la presión arterial. El segundo es la estimulación de las células granulosas de la arteriola aferente para que liberen renina. Además del efecto directo de la estimulación simpática sobre las células granulosas, las disminuciones de la presión arterial activan los barorreceptores intrarrenales que también promueven la liberación de renina. La renina circulante origina, por una serie de etapas, aumento de la angiotensina II circulante. Esta última es un vasoconstrictor potente. De este modo, la liberación de renina y la producción de angiotensina II refuerzan poderosamente, en un plazo de duración intermedia, los efectos a corto plazo del reflejo barorreceptor y la activación simpática. SNC, sistema nervioso central.

(p. ej., después de trasplante renal). El tercer mecanismo detector que regula la liberación de renina es intrarrenal y no percibe de modo directo la presión arterial. Más bien mide la cantidad de cloruro de sodio que abandona la rama gruesa ascendente, baña las células de la *mácula densa* del aparato yuxtaglomerular (fig. 7-2) y se libera en el tabulo contorneado distal. Su cantidad depende tanto de la tasa de filtración como de la de resorción de sodio



Control de la secreción de renina. Tres mecanismos primarios regulan la secreción de renina. Primero, cuando la presión arterial disminuye, la actividad nerviosa simpática renal incrementa y activa los receptores adrenérgicos beta, sobre las células granulosas de la arteriola aferente para que estimulen la secreción de renina. Segundo, las células granulosas actúan también como "barorreceptores renales". Éstos responden a los cambios de presión dentro de la arteriola aferente, que, salvo en los casos de estenosis arterial renal, es un reflejo de los cambios en la presión arterial sistémica. La deformación de las membranas de las células granulosas altera la secreción de renina: cuando la presión cae, la producción de renina aumenta. Tercero, las células de la mácula densa que se encuentran en la rama gruesa ascendente perciben la liberación de cloruro de sodio mediante un cambio de la captación de sal, con tumefacción osmótica subsecuente. Los cambios en el volumen celular liberan transmisores químicos que alteran la secreción de renina de las células granulosas: la producción de renina disminuye cuando la liberación de cloruro de sodio aumenta.

en todos los elementos de la nefrona que se encuentran antes de la mácula densa. Como la tasa de filtración está regulada en parte por señales simpáticas que producen constricción de la arteriola aferente, el *detector de la carga de cloruro de sodio* de la mácula densa integra la presión arterial y la actividad simpática con la capacidad de resorción de la porción proximal de la nefrona, el asa de Henle y la rama gruesa ascendente para regular la liberación de renina. Cuando se libera cloruro de sodio (una combinación de su concentración y su tasa de flujo) hacia la superficie luminal de las células de la mácula densa, la producción de renina disminuye (fig. 7-5). Esto se debe a captación incrementada de NaCl por las células con tumefacción osmótica subsecuente. La tumefacción osmótica (fig. 7-6) induce



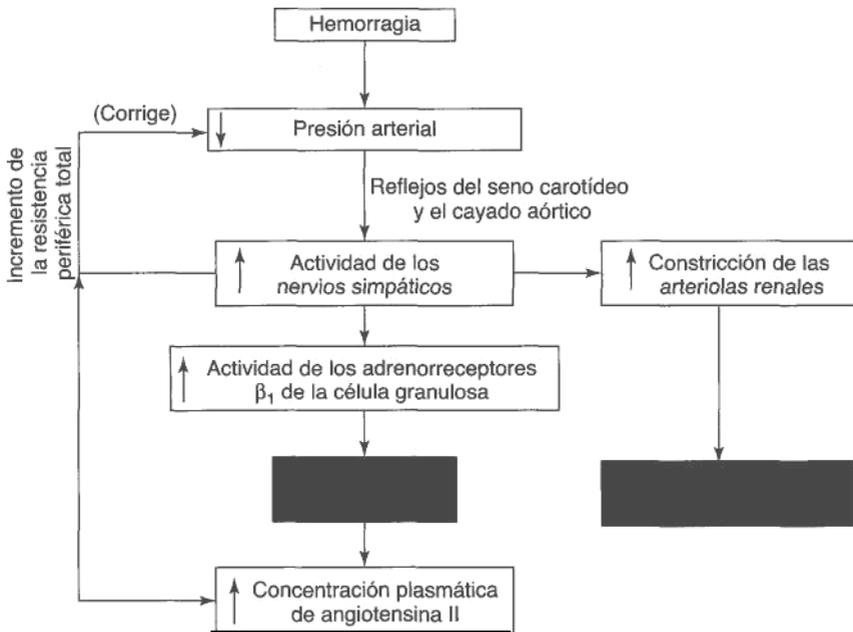
**Figura 7-3.** Esquema del control de la secreción de renina y producción de angiotensina II. Los mecanismos primarios que regulan la secreción de renina son tres: 1) actividad nerviosa simpática renal, 2) barorreceptores intrarrenales (deformación de las células granulosas) y 3) sensores de la liberación de cloruro de sodio en la mácula densa (tumefacción osmótica). Todos estos mecanismos funcionan en concierto para promover la liberación de renina. La renina promueve la formación de angiotensina II, que produce vasoconstricción poderosa y ayuda a corregir la disminución de la presión arterial secundaria a hemorragia.

la liberación de agentes transmisores (véase la descripción más adelante) que inhiben la liberación de renina (véase fig. 7-2). En consecuencia este detector de la carga ofrece una vía importante para acoplar la regulación a corto plazo (actividad simpática) y la regulación a plazo intermedio (liberación de renina y producción de angiotensina II) de la presión arterial con la regulación a largo plazo de ésta mediante el control de la excreción de sodio, cloruro y agua.

Además de estos mecanismos primarios, la angiotensina II funciona a manera de retroalimentación negativa para inhibir la producción de renina mediante su actuación directa sobre las células granulosas (por medio de su interacción con receptores ATI situados sobre estas células para incrementar su concentración intracelular de Ca, que inhibe la producción de renina).

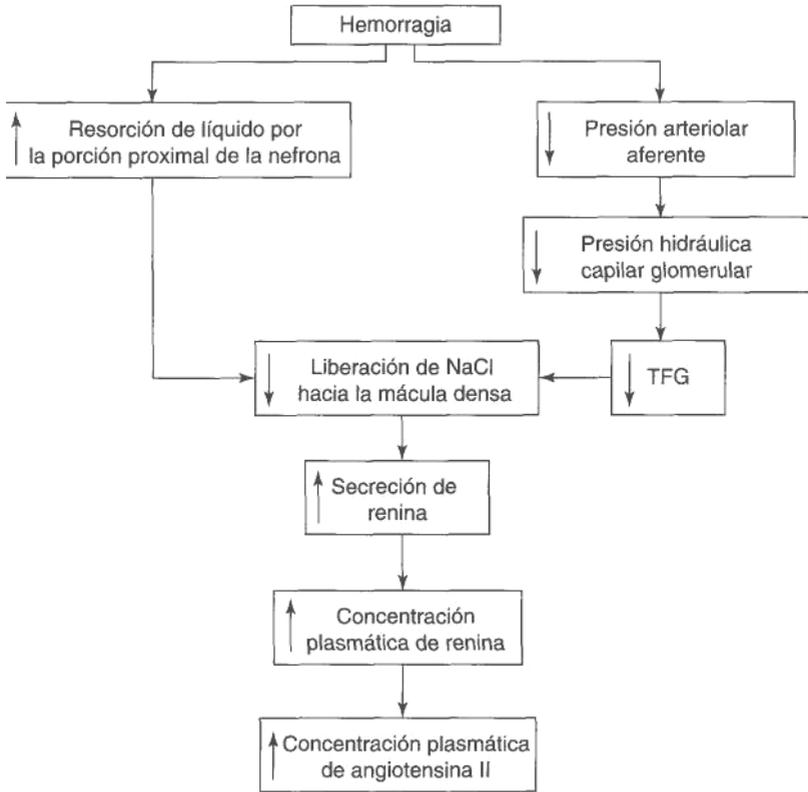
## CONTRIBUCIÓN DEL RIÑÓN A LA REGULACIÓN A LARGO PLAZO DE LA PRESIÓN ARTERIAL

A pesar de la potencia y la eficacia del reflejo barorreceptor vascular y de la potencia de la angiotensina II inducida por la renina para regular el tono del músculo liso vascular, estos mecanismos no son los determinantes finales de la presión arterial a largo plazo. Esto es, el valor promedio de la presión arterial (o quizás el valor promedio de su punto de ajuste alrededor del que el reflejo barorreceptor opera) no lo fija el centro vasomotor,



**Figura 7-4.** La actividad simpática reduce el flujo sanguíneo renal. Además del efecto de los neurotransmisores simpáticos sobre los receptores adrenérgicos beta, para estimular la liberación de renina, estimulan también los adrenorreceptores alfa, (como aquéllos en otras células de músculo liso vascular) para causar contracción arteriolar aferente y reducción del flujo sanguíneo renal. En el riñón, la retroalimentación tubuloglomerular embota la mayor parte de esta reducción del flujo sanguíneo (véase fig. 7-8). TFG, tasa de filtración glomerular.

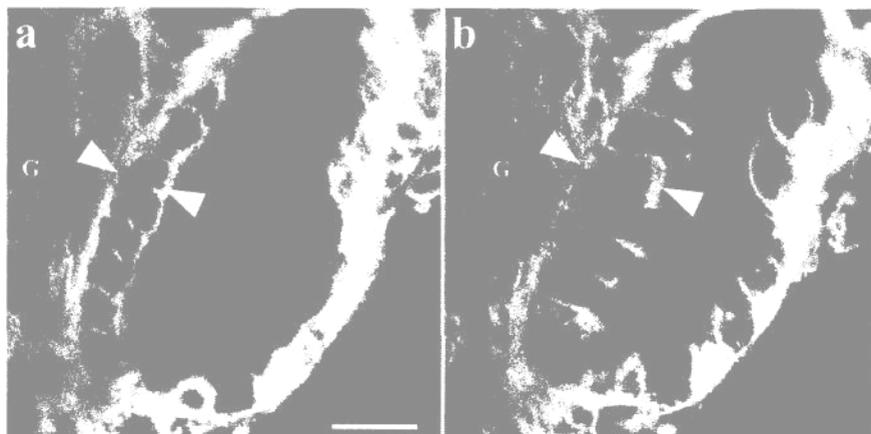
sino el riñón. Guyton y colaboradores, en sus experimentos clásicos, cortaron por medios quirúrgicos las vías nerviosas entre los barorreceptores y el centro vasomotor de perros anestesiados. Tras recuperarse de la anestesia, la presión arterial de estos animales varió con amplitud de momento a momento, mucho más de lo normal, pero el valor medio acabó por retornar a las cifras basales. Diversos investigadores demostraron por último que los riñones son los que determinan el punto de ajuste de la presión arterial media. ¿Cómo pueden los riñones regular la presión arterial? Las presiones en el árbol vascular requieren un volumen apropiado de sangre (para llenar tanto el árbol vascular altamente elástico como las cavidades del corazón). La *presión arterial* a largo plazo depende del *volumen* sanguíneo. El volumen sanguíneo a su vez depende del volumen total del líquido extracelular (LEC) (es decir, el volumen del plasma sanguíneo y el líquido de los espacios intersticiales de todos los tejidos del cuerpo). El líquido de los espacios intersticiales actúa como amortiguador del volumen plasmático y protege el compartimiento vascular contra los cambios inmediatos que acompañan la ingestión de líquidos, la producción de sudor, etc. Sin embargo, con el paso del tiempo los cambios sostenidos del volumen del LEC producen cambios paralelos en la presión arterial. Para conservar ésta dentro de los límites normales (es decir, mantener un valor normal del punto de ajuste alrededor del que el reflejo barorreceptor opera), es indispensable que el volumen del LEC permanezca normal. Ésta es una de las tareas de los riñones.



Sensor de la carga de NaCl de la mácula densa. Las células de la mácula densa en la rama gruesa ascendente perciben la liberación de cloruro de sodio mediante un cambio en la captación de sal con tumefacción osmótica subsecuente (fig. 7-6). Los cambios del volumen celular originan liberación de transmisores químicos que alteran la secreción de renina desde las células granulosas: cuando la liberación de cloruro de sodio aumenta, la producción de renina disminuye. TFG, tasa de filtración glomerular.

*Nota:* ¡De muchas maneras, la función más importante de los riñones es regular el volumen del LEC a un nivel apropiado para el sistema vascular (y en consecuencia establecer el punto de ajuste para la presión arterial media)!

Cabe insistir en el tiempo que transcurre entre los cambios del volumen y los de la presión. Por ejemplo, incrementar el volumen al ingerir una gran cantidad de líquido o disminuirlo al sudar durante un partido de tenis o como resultado de un día de temperatura ambiental muy calurosa no producen cambios inmediatos en la presión arterial. Sucede así porque las tendencias al cambio de la presión arterial quedan amortiguadas por el reflejo barorreceptor clásico y porque los riñones modifican su excreción de sal y agua para equilibrarla (igualarla) con su ingesta. Sin embargo, si los riñones no igualan el ingreso de sal y agua con su excreción, y los cambios en el volumen del LEC se mantienen, la presión cambia en forma gradual hasta un nuevo valor elevado o disminuido. Ante los cambios sostenidos en el volumen, el reflejo barorreceptor no puede conservar por siempre la presión arterial dentro de límites normales. El individuo no se percata de



Reacciones de la mácula densa a los cambios en la liberación de la carga de NaCl. Las células de la mácula densa (cabezas de flecha) se encuentran en íntima aposición contra el glomérulo (G). Estas células se hinchan en respuesta al incremento de la concentración tubular de NaCl desde 25 (osmolalidad total = 210 mosm/kg de H<sub>2</sub>O) a la izquierda hasta 135 mmol (osmolalidad total = 300 mosm/kg de H<sub>2</sub>O). Barra = 10  $\mu$ m. (Usada con autorización de Peti-Peterdi J et al, Am J Physiol Renal Physiol 2002;283:F197.)

la función de sus riñones en el control de la presión arterial porque el reflejo barorreceptor es muy eficaz a corto plazo para amortiguar los cambios y porque los riñones sanos desempeñan muy bien su trabajo de ajustar su volumen excretado ante los cambios de la entrada de éste.

Como se mencionó antes, el volumen sanguíneo determina con el paso del tiempo la presión arterial. La relación entre el volumen sanguíneo y el agua corporal total puede parecer obvia, pero quizá no ocurra lo mismo con la relación entre el contenido corporal total de sodio y el volumen sanguíneo. No obstante, como se describió en el capítulo 4, el volumen de un compartimiento (en esencia la cantidad de agua que contiene) y su osmolaridad establecen una relación simple: osmolaridad = cantidad total de osmoles/volumen.<sup>2</sup> En otras palabras, volumen = cantidad total de osmoles/osmolaridad. Por tanto el volumen del LEC depende del contenido osmótico total y la osmolaridad. Si el cuerpo regula tanto el contenido osmótico total del LEC como su osmolaridad, ha logrado su tarea de regular su volumen. Esto es justo lo que los riñones hacen. Regulan la osmolaridad y el contenido osmótico total de LEC.

Recuérdese que más de 90% del contenido osmótico del LEC está constituido por sodio y por el número igual de aniones que deben acompañarlo. Una primera aproximación sería: contenido osmótico total del LEC = contenido de sodio x 2. El otro 10% de solutos del LEC lo conforman sustancias como potasio, glucosa, urea y algunas más. La regulación de los solutos distintos al sodio ocurre para finalidades no relacionadas con el

<sup>2</sup> También en este caso se recurre a la osmolaridad para simplificar las cosas, reconociendo que la *osmolalidad* es en realidad la cantidad que gobierna el flujo osmótico.

control de la osmolalidad del LEC, de modo que la regulación del contenido osmótico iguala la regulación del contenido de sodio.

En términos simples, la regulación de la presión arterial a largo plazo comprende el control prolongado del contenido corporal de sodio también a largo plazo. Si el cuerpo controla su contenido de sodio y la osmolaridad plasmática (el contenido de agua en la que el sodio se encuentra), controla el volumen. Si controla el volumen, controla la presión arterial.

¿De qué manera reciben los riñones la información del contenido de sodio a la que reaccionan? Es sorprendente que, para identificar el sodio corporal total, la variable primaria que el riñón vigila no sea el sodio corporal total o el sodio plasmático, sino más bien la presión arterial general (percibida por todos los mecanismos barorreceptores sensores vasculares y renales antes descritos). Los cambios de la presión en cualquiera de estos sitios se interpretan como cambios del sodio corporal total porque, salvo en circunstancias fisiopatológicas, la presión arterial, el volumen sanguíneo y el sodio corporal total marchan, por decirlo así, en una sola fila. ¡Los detectores más importantes de la presión vascular que afectan la función renal son los propios riñones!

### **Natriuresis y diuresis por presión**

Los barorreceptores intrarrenales reaccionan a las presiones que se desarrollan en el interior de los vasos renales. El riñón interpreta la presión elevada en la arteria renal como exceso de sodio plasmático y exceso de volumen plasmático. Tal aumento de la presión arterial renal, independiente de cualesquiera señales externas al riñón, incrementa la excreción de sodio y agua. Estos aumentos de la excreción se denominan *natriuresis por presión* (aumento del contenido de sodio de la orina como resultado de la presión arterial elevada) e incrementa la excreción de agua, o *diuresis por presión* (aumento del volumen de orina). Esto hace sentido con toda claridad. Si el cuerpo acumula sodio, hay aumento del volumen sanguíneo y la presión arterial empieza a incrementarse conforme el tiempo pasa; luego la natriuresis por presión acelera la excreción de sodio y la diuresis por presión aumenta la excreción de agua. El riñón, en efecto, excreta orina isotónica para reducir el volumen sanguíneo (y la presión arterial). Una parte importante de este mecanismo es la disminución de la resorción de sodio en el tabulo proximal. Recuérdese que gran parte del sodio que entra a las células epiteliales lo hace por medio de antiportadores de Na-H. En respuesta a la presión arterial renal elevada, el número de estos antiportadores en la membrana apical se reduce, junto con una disminución concomitante de la actividad de la ATP-asa de Na-K basolateral. El resultado consiste en menos absorción de sodio y más presentación de éste al asa de Henle. La actividad de intercambio proximal de Na-H y ATP-asa de Na-K parece depender de las concentraciones renales de angiotensina II y agentes transmisores simpáticos. Si las concentraciones peritubulares de angiotensina II se mantienen constantes con independencia de los incrementos de la presión arterial general (en los que, de manera habitual, la angiotensina II disminuiría), la natriuresis y la diuresis por presión se amortiguan en forma notable o inclusive se eliminan. El efecto de la conservación constante de los transmisores simpáticos es semejante pero no tan pronunciado. Por tanto, los mismos agentes que afectan de manera directa la vasculatura para corregir la presión arterial afectan también la resorción tubular para corregir el volumen de LEC.

Un aspecto clave de la natriuresis y la diuresis por presión consiste en que el grado de excreción de sal y agua para un incremento determinado de la presión arterial varía con el estado del volumen corporal. Si el volumen del LEC es normal o elevado y la presión en la arteria renal aumenta, la natriuresis y la diuresis por presión son muy eficaces para

incrementar la excreción de sodio y agua, y reducir el volumen sanguíneo. Por otra parte, la pérdida de sal y agua es mucho menor si el volumen del LEC es bajo y la presión en la arteria renal aumenta. Al parecer el estado del volumen del cuerpo actúa para lograr el control sobre la natriuresis y la diuresis por presión.<sup>3</sup> La natriuresis y la diuresis por presión son poderosas cuando el volumen del LEC es elevado, y lo son menos cuando el volumen del LEC es deficiente. Por lo anterior, cabe considerar que la diuresis por presión es un mecanismo de la porción proximal de la nefrona de gran importancia para reducir el volumen del LEC cuando la presión arterial es muy alta. Lo hace al disminuir la resorción isotónica de sal y agua desde los túbulos contorneado proximal y recto. Sin embargo, aunque la natriuresis y la diuresis por presión son eficaces para controlar el volumen del LEC y, en consecuencia, la presión arterial, no son en particular útiles para controlar de manera *independiente* la excreción de sal o de agua porque la natriuresis y la diuresis por presión casi siempre actúan de la mano. El control independiente del sodio y el agua corporales totales requiere mecanismos hormonales específicos adicionales que se describirán más adelante. No obstante, es indudable que las características de la natriuresis y la diuresis por presión enfatizan una vez más la función de los riñones en la conservación del volumen del LEC apropiado para el sistema vascular (fig. 7-7).

### Control de la tasa de filtración glomerular

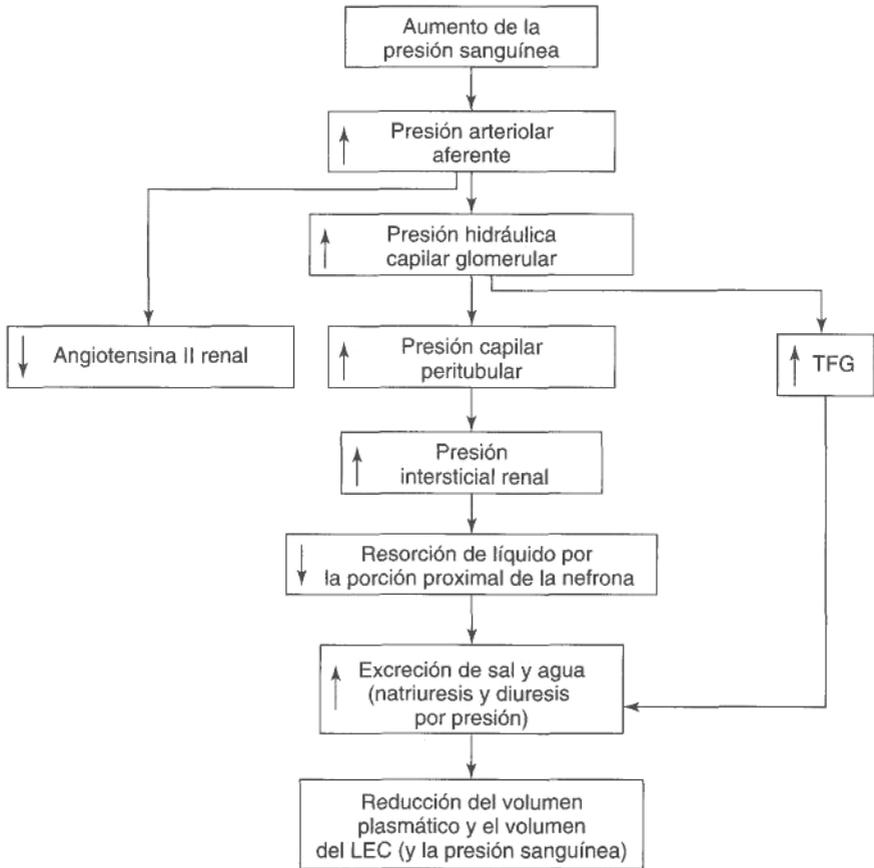
Como la excreción de sodio representa la diferencia entre su filtración y su resorción, no debe sorprender que la regulación de la tasa de filtración glomerular (TFG) participe en el control de la excreción de sodio. Sin embargo, como en el caso de la natriuresis por presión, un cambio en la cantidad de sodio filtrado secundario a un cambio en la TFG también se acompaña de uno en la cantidad de agua filtrada. Por tanto, cualquier modificación de la TFG representa asimismo un mecanismo para alterar el volumen del LEC más que para la regulación independiente de la sal y el agua.

El control reflejo de la TFG está mediado sobre todo por cambios en la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes. Las modificaciones de la resistencia se deben a cambios en la actividad nerviosa simpática renal y las concentraciones circulantes de angiotensina II. (Como se describirá más adelante, la hormona antidiurética [ADH] y las hormonas *péptidos natriuréticos* también pueden desempeñar funciones fisiológicas importantes bajo ciertas circunstancias.) Estos reflejos y los mecanismos detallados por los que disminuyen la TFG se describieron en el capítulo 2 (véanse las figs. 2-6 a 2-10).

La figura 7-7 es un ejemplo adicional del modo en que los nervios simpáticos y la producción de angiotensina II se incrementan en forma refleja al disminuir el volumen plasmático y producir una reducción pequeña de la TFG. Las cantidades de sodio y agua filtradas, y por tanto las excretadas, se reducen a causa de estos reflejos, y la pérdida corporal ulterior de estas sustancias se minimiza.

A la inversa, la actividad nerviosa simpática renal y la secreción de renina disminuyen de manera refleja cuando el volumen plasmático aumenta fisiológicamente. Sin embargo, en una persona que ingiere la dieta estadounidense ordinaria, que contiene cantidades hasta cierto punto altas de sodio, la actividad simpática suele ser tan baja que su disminución ulterior tiene poco efecto o ninguno sobre la TFG (o el FSR).

<sup>3</sup> Éste es uno de los aspectos de la función renal que aún no se aclaran. Aunque el estiramiento mecánico de las arteriolas aferentes puede transducir la presión arterial en respuestas celulares, no está claro el modo en que los riñones perciben el estado del volumen en forma independiente de las señales generadas por los barorreceptores que están fuera de los riñones.

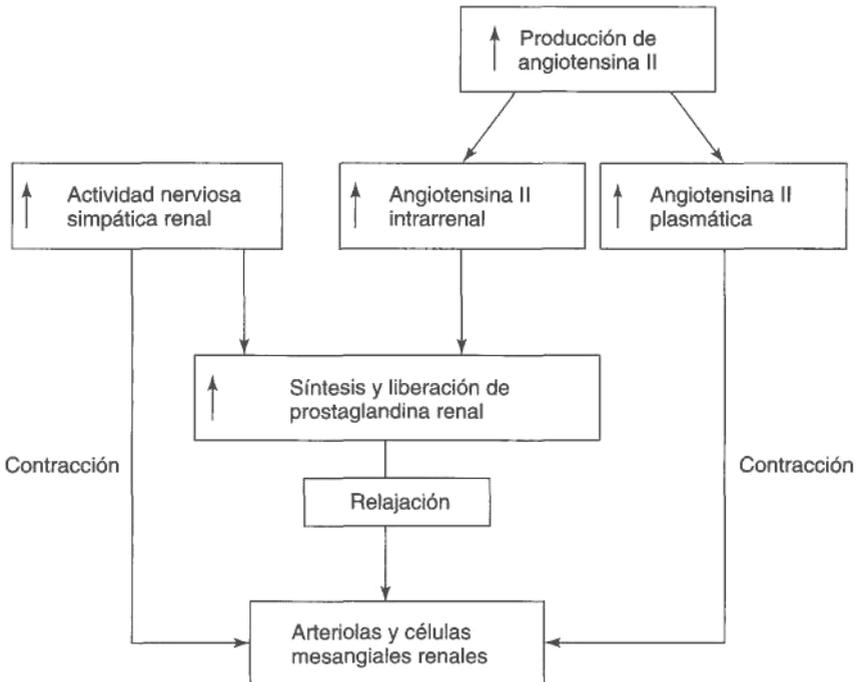


Reacción de los riñones al aumento de la presión arterial (natriuresis/diuresis).

Parte de la respuesta a plazo intermedio a los incrementos de la presión arterial consiste en reducir el volumen sanguíneo (en un intento por igualarlo con la capacidad del árbol arterial). Los mecanismos de esta reacción son varios. El más importante, por mucho, es la reducción de la resorción tubular proximal de sodio a causa de disminución del número de transportadores funcionales (antiportadores de Na-H) en la membrana apical de las células epiteliales del túbulo proximal. Es probable que la reducción se produzca en respuesta a las concentraciones reducidas de angiotensina II. También ocurre un aumento (por lo general pequeño) tanto de la tasa de filtración glomerular (TFG) como de la presión hidrostática peritubular y la presión intersticial renal que favorece la reducción de la absorción de sal y agua en la corteza (en particular desde la porción proximal de la nefrona). LEC, líquido extracelular.

La natriuresis y la diuresis por presión son mecanismos en extremo eficaces para controlar el volumen sanguíneo. Los cambios en la TFG mediados por los que se producen en la resistencia de las arteriolas aferentes refuerzan este control. Aunque este cambio en la resistencia aferente tiene como efecto la alteración de la TFG de una manera necesaria

para corregir el volumen sanguíneo, tiene como consecuencia adicional alterar el FSR y la presión en los capilares glomerulares. Ambos efectos pueden tener consecuencias nocivas. Las reducciones sustanciales en el FSR afectan en forma grave las zonas ya deficientes en oxígeno del riñón, como la médula. Es probable que los incrementos sustanciales de las presiones capilares glomerulares lesionen los glomérulos. Además, la capacidad del riñón para corregir los desequilibrios corporales totales de electrólitos y agua depende de que el flujo tubular (es decir, la TFG) se mantenga dentro de ciertos límites. Por ello, puede afirmarse que el riñón cuenta con mecanismos específicos para amortiguar reacciones que de otra manera originarían grandes cambios en la TFG (*autorregulación*) o el FSR (*retroalimentación tubuloglomerular*). El mecanismo para la autorregulación de la TFG incluye producción local *de prostaglandinas*. La producción intrarrenal de prostaglandinas (autorreguladora) se opone a las acciones de la angiotensina II sobre los riñones; esto es, las prostaglandinas producen dilatación arteriolar y relajación de las células mesangiales (fig. 7-8). El aumento de la concentración local (intrarrenal) de angiotensina II relacionado con la liberación de renina y el incremento de los impulsos simpáticos estimulan la elaboración de prostaglandinas. El efecto vasodilatador de las prostaglandinas obstaculiza el efecto de la angiotensina II y de los impulsos nerviosos simpáticos sobre las arteriolas renales (sólo efecto intrarrenal); es decir, la producción de prostaglandinas se opone a los efectos constrictores de la angiotensina II y la noradrenalina sobre el músculo liso de la arteriola aferente y las células mesangiales para mantener el FSR y la TFG a pesar de la vasoconstricción general.



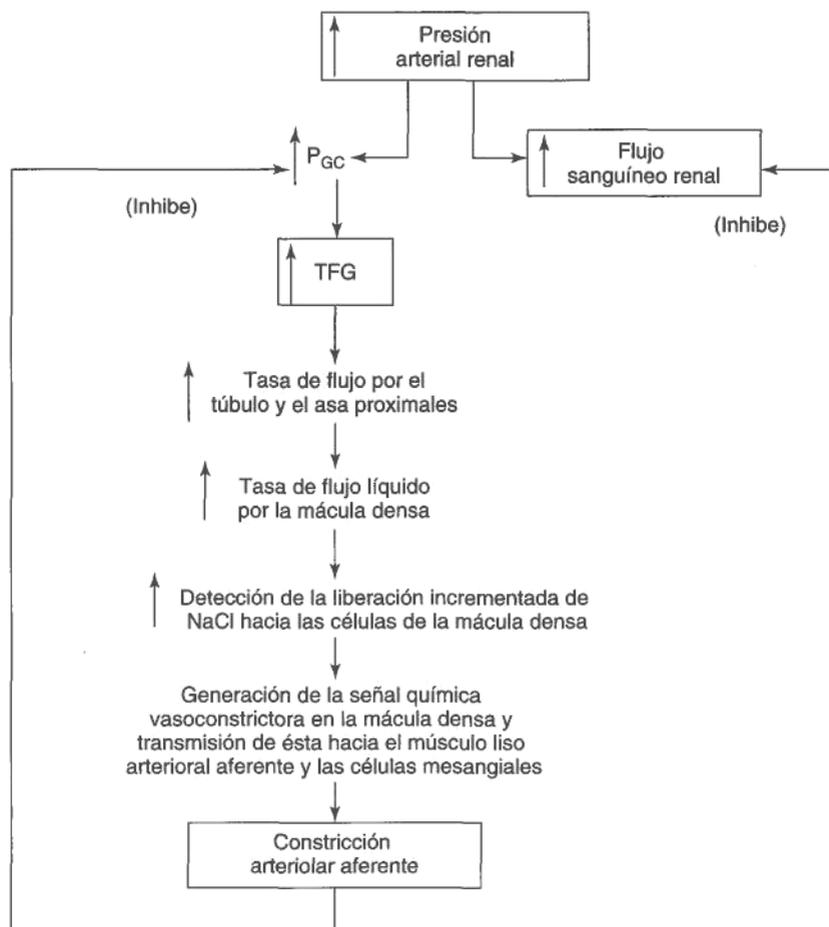
Las prostaglandinas median las reacciones autorreguladoras. La producción de prostaglandinas (sobre todo PGE<sub>2</sub>) cerca del glomérulo relaja la arteriola aferente y en consecuencia contrarresta los efectos contráctiles de la activación nerviosa simpática renal y la angiotensina II.

De manera alternativa, la retroalimentación tubuloglomerular se relaciona con el detector de la carga de cloruro de sodio que se encuentra en la mácula densa. Las células de la mácula densa tienen simportadores de Na-K-2Cl que pueden captar con avidéz Na, Cl y K, y ocasionar que las células se hinchen de modo impresionante cuando la TFG (liberación de NaCl) es alta (véase fig. 7-6). El aumento del Na y el Cl en la luz de la rama gruesa ascendente estimula el antiportador de Na-H y despolariza las células (como en las células de la rama gruesa ascendente, el K recircula por medio de los canales de K). Esta despolarización conduce a entrada de Ca a través de la membrana basolateral. El aumento del contenido celular de Ca induce la liberación de ATP desde la superficie basolateral de las células que están en proximidad estrecha con las células mesangiales glomerulares. Este ATP estimula los receptores purinérgicos P2 sobre las células mesangiales y las células de músculo liso de las arteriolas aferentes. La estimulación del receptor P2 incrementa la cantidad de calcio contenida en estas células y promueve su contracción. Por añadidura (como se describió antes), el aumento del Ca en las células de la arteriola aferente reduce la secreción de renina. El ATP también puede metabolizarse hasta adenosina, que es capaz de estimular los receptores de ésta que producen el mismo resultado sobre los receptores P2 (en contraste con las acciones vasodilatadoras de la adenosina en la mayor parte del resto de los tejidos).<sup>4</sup> La contracción de las células mesangiales disminuye el área efectiva de filtración, lo que reduce la TFG. La contracción de las células de músculo liso de la arteriola aferente aumenta la resistencia aferente y disminuye el FSR y la TFG. Como contribución hasta cierto punto menor, el aumento del Ca intracelular de las células granulosas inhibe su producción de renina intrarrenal y en consecuencia reduce la producción local de angiotensina II y prostaglandinas, que en condiciones normales contrarrestarían los efectos vasoconstrictores de los agonistas purinérgicos. Otro mediador, el óxido nítrico (NO), no es un factor en el inicio de la retroalimentación tubuloglomerular, pero parece desempeñar una función secundaria en el sostén de la retroalimentación tubuloglomerular una vez que ésta comienza. El efecto neto de la retroalimentación tubuloglomerular consiste en que las reacciones de las presiones natriurética y diurética se amortiguan (aunque no se eliminan) y otros aspectos de la función tubular renal no experimentan trastorno alguno (figs. 7-9 y 7-10).

### **Factores de Starling peritubulares capilares y función de la presión hidráulica intersticial renal**

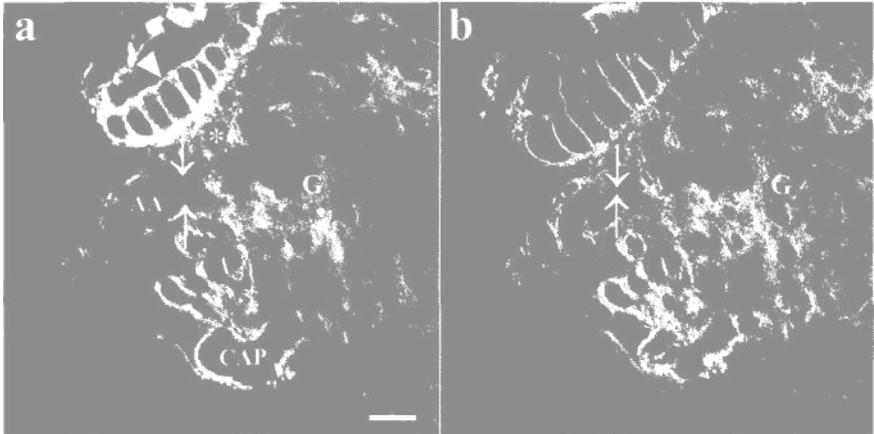
El aumento de la presión capilar peritubular o de la presión intersticial reduce la resorción neta. ¿Por qué? En primer lugar, el aumento de la presión intersticial produce fuga retrógrada del líquido resorbido desde el espacio intersticial a través de las uniones apretadas hacia el interior del túbulo. Por tanto, este efecto no altera los mecanismos de transporte celular de sodio y agua, sino que más bien reduce la resorción neta efectuada por estos mecanismos, en particular en el túbulo proximal "semipermeable." En efecto, si el intersticio queda "demasiado lleno", es difícil enviar más líquido a su interior. Segundo, el aumento de la presión hidráulica peritubular capilar ( $P_{pc}$ ) reduce la fuerza que favorece el movimiento de líquido intersticial a los capilares, lo que ocasiona que se acumule líquido en el intersticio y en consecuencia la presión intersticial se eleva. La disminución de la presión

<sup>4</sup> Las acciones de la adenosina en una célula determinada dependen del tipo de receptor purinérgico y de la vía de señalamiento que se activa con la fijación de este nucleótido, de manera semejante a lo que ocurre con los receptores adrenérgicos, en los que la distribución de ciertos tipos de receptores permite la ocurrencia de diversas reacciones a cualquier antagonista específico.



**Figura 7-9.** Mecanismo de la retroalimentación tubuloglomerular. La acción de este fenómeno es prevenir los cambios de la presión arterial renal al causar modificaciones extremas en la liberación de sodio hacia la mácula densa. Este mecanismo actúa en dirección opuesta a la de los otros reflejos y por ello reduce en parte o embota su eficacia. Sin embargo, el efecto global del aumento de la presión arterial renal aún es un aumento neto en la excreción de sodio (compárese con la fig.7-7). TFG, tasa de filtración glomerular;  $P_{GC}$ , presión hidrostática en los capilares glomerulares.

oncótica peritubular capilar ( $n_{pc}$ ) hace justo lo mismo. Desde luego, la nueva interrogante ahora es: ¿qué ocasiona los cambios en la  $P_{pc}$  y la  $Jt^A$ ? Las respuestas a esta pregunta se conocen gracias a lo señalado en el capítulo 2: establecen la  $P_{pc}$  1) la presión arterial y 2) las resistencias vasculares combinadas de las arteriolas aferentes y eferentes, que determinan la magnitud de la disminución de la presión arterial en el momento que la sangre llega a los capilares peritubulares. Establecen la  $K_{pc}$  1) la presión oncótica arterial y 2) la fracción de filtración (TFG-FPR), de la que depende la magnitud del aumento de la presión oncótica a partir de su valor arterial original durante el paso por los glomérulos.



Ejemplo de retroalimentación tubuloglomerular. Cambios en la morfología del aparato yuxtaglomerular durante el incremento de la concentración de NaCl desde 25 (osmolalidad = 210 mosm/kg de H<sub>2</sub>O) hasta 135 mmol (osmolalidad = 300 mosm/kg de H<sub>2</sub>O). La tumefacción de las células de la mácula densa (cabeza de flecha) y la tumefacción y la contracción paralelas de las células de la parte final de la arteriola aferente producen cierre casi total de la luz arteriolar (flechas), colapso de las asas capilares (CAP) y retracción de todo el glomérulo (G). \*, células mesangiales; barra = 10  $\mu$ m. (Usada con autorización de Peti-Peterdi J et al, Am J Physiol Renal Physiol 2002;283:F197.)

Desde el punto de vista teleológico tiene sentido que la  $P_{pc}$  y la  $tt_{pc}$  influyan sobre la presión intersticial y por tanto sobre la resorción de sodio porque estos fenómenos son, en pocas palabras, una continuación lógica de los esquemas de flujo que se utilizaron antes en esta obra para estudiar el control homeostático de la TFG. Los sucesos iniciados por la pérdida de líquido culminan en tres cambios que reducen la TFG: aumento de la constricción de las arteriolas aferentes y eferentes (inducida por los nervios renales y la angiotensina II), disminución de la presión hidráulica arterial e incremento de la presión oncótica arterial. La figura 7-7 ilustra la forma en que estos tres factores disminuyen también la presión hidráulica intersticial renal y por tanto aumentan la resorción de sodio. En consecuencia las reacciones homeostáticas que tienden a reducir la TFG como resultado de la disminución del sodio corporal también suelen incrementar la resorción de éste, que es el fenómeno homeostático "deseado", en respuesta al agotamiento de líquidos del cuerpo.

La misma lógica se aplica cuando las respuestas homeostáticas deseadas son aumento de la TFG y disminución de la resorción de sodio, de modo que el exceso de este ion se elimina del cuerpo. Por lo anterior, cuando la dieta abundante en sal o la expansión del volumen del LEC por alguna otra causa fisiológica son los sucesos primarios, ocurre lo siguiente: 1) disminución de la presión oncótica plasmática (resultante de dilución de las proteínas plasmáticas), 2) aumento de la presión arterial y 3) vasodilatación renal secundaria a disminución de la actividad de los nervios simpáticos renales y de la angiotensina II. (Sin embargo, como ya se señaló, esta vasodilatación puede ser muy pequeña o aun inexistente porque la contribución de los nervios renales al tono vascular renal en una persona normal en reposo es de antemano tan pequeña que inclusive su eliminación no produce un efecto de importancia.) Por ello, la TFG se incrementa un poco de manera simultánea y también lo hace la presión intersticial, lo que reduce la resorción de líquido.

Como se señaló, el control de la *resorción* tubular de sodio tiene más importancia que el control de la TFG en la regulación de la excreción de este ion. Un motivo consiste en que cualquier cambio en la TFG induce de manera automática un cambio proporcional en la resorción de sodio por los túbulos proximales, de manera que la *fracción* resorbida (pero no la cantidad total) se conserva más o menos constante (cuadro 7-1). Este fenómeno recibe el infortunado nombre de *equilibrio o balance glomerulotubular*. En respuesta a un cambio primario en la TFG, el porcentaje de sodio filtrado resorbido en el tabulo proximal se mantiene hasta cierto punto constante (cerca de 65%). Sucede casi lo mismo con la fracción no resorbida (35%). En consecuencia, un cambio en la TFG aún se refleja como un cambio en el sodio y el agua que se presentan al asa de Henle. El término equilibrio glomerulotubular no indica que la resorción tubular proximal sea siempre con toda exactitud de 65% del sodio filtrado. Sólo significa que cuando la fracción resorbida cambia, el cambio se debe a procesos *distintos* a las modificaciones en la TFG. En el tabulo proximal se manifiestan diversos mecanismos que estimulan la resorción de sodio (elevan el porcentaje que se resorbe por arriba de 65%) o la inhiben (reducen este porcentaje por debajo de 65%).

Los mecanismos que igualan los cambios en la resorción tubular con los que ocurren en la TFG son por completo intrarrenales (es decir, el equilibrio glomerulotubular no requiere estimulación nerviosa u hormonal externa; de hecho, la presencia de esta clase de estimulación suele ocultar la existencia del equilibrio glomerulotubular, como se describió antes).

El equilibrio glomerulotubular es en realidad una segunda línea de defensa que previene que los cambios de la hemodinámica renal por sí mismos produzcan grandes cambios en la excreción de sodio. La primera línea de defensa es la autorregulación de la TFG, que se describió en el capítulo 2 y en los comentarios previos respecto a la retroalimentación glomerulotubular. La autorregulación de la TFG impide que ésta se modifique demasiado como respuesta directa a los cambios de la presión arterial, y el equilibrio glomerulotubular amortigua la reacción de excreción de sodio a cualquier cambio en la TFG. Por tanto, la retroalimentación y el equilibrio glomerulotubulares mediados por la autorregulación de la TFG son procesos que permiten que una gran fracción del control homeostático de la excreción de sodio se encuentre en los estímulos primarios que influyen en la resorción tubular de este ion con independencia de los cambios en la TFG.

**Cuadro 7-1.** Efecto del equilibrio glomerulotubular "perfecto" sobre la masa de sodio que deja el túbulo proximal

0.124	145	18	12	6
0.165	145	24	16	8
0.062	145	9	6	3

El resultado neto de la resorción fraccional fija consiste en reducir la magnitud de la diferencia en el sodio que deja el túbulo proximal.

## CONTROL DEL EQUILIBRIO DE SODIO



Como ya se señaló, la natriuresis y la diuresis por presión son mecanismos eficaces para controlar el volumen de LEC y, por este motivo, la presión arterial. No tienen utilidad particular para controlar *de manera independiente* el equilibrio de la sal o del agua. El control independiente del equilibrio corporal total del sodio requiere mecanismos hormonales adicionales específicos. La regulación independiente de la resorción de sodio permite al riñón de mamífero compensar el hecho de que, en los animales terrestres, la ingestión de sodio y la de agua son fenómenos muy variables y a menudo no relacionados entre sí.

A pesar de la necesidad de alterar la excreción del sodio en forma independiente de la del agua, la conservación del equilibrio del primero aún se vincula de manera inextricable con la presión arterial porque, como se mencionó con anterioridad, la variable primaria que el riñón vigila no es la concentración corporal total o la concentración plasmática de este ion, sino más bien la presión arterial general. Sin embargo, a diferencia de la diuresis y la natriuresis por presión, la mayor parte de los procesos para el control independiente del equilibrio del sodio ocurre en la porción *distal* de la nefrona (lo que no resulta sorprendente porque esta porción de la nefrona representa la adaptación evolutiva de los mamíferos al ambiente terrestre).

### Regulación del equilibrio de sodio por la aldosterona



Cuando la tasa de ingestión de sal y agua es constante, la corrección de una merma sostenida de la presión arterial demanda reducir la excreción renal de sal y agua hasta que el equilibrio positivo transitorio de líquidos restablezca el valor normal del volumen de sangre. Un control de primer orden sobre la resorción de sodio en la porción distal de la nefrona comprende la participación de la hormona aldosterona. El efecto primario de ésta consiste en incrementar la resorción de sodio en los túbulos conectores y los conductos colectores. El factor fisiológico más importante para controlar los niveles circulantes de aldosterona es la concentración de angiotensina II en la sangre. Por ello, el descenso de la presión arterial produce una reacción vascular rápida a corto plazo mediada por barorreceptores a la que siguen liberación de renina a plazo intermedio mediada por el riñón y producción de angiotensina II, que refuerza la respuesta vascular inicial a corto plazo. Sin embargo, aun si la presión arterial vuelve a sus valores casi normales, la angiotensina II circulante estimula la corteza suprarrenal para que produzca aldosterona. Esto estimula la porción distal de la nefrona para que incremente la resorción de sodio y por tanto aumente el contenido corporal total de sodio y el volumen sanguíneo a fin de que el sodio corporal total y la presión arterial media queden corregidos a largo plazo.

La aldosterona estimula la resorción de sodio en especial en el túbulo conector y el conducto colector corticales, específicamente por las células principales, las mismas sobre las que la ADH actúa. Una acción de esta última parte de la nefrona es lo que cabría esperar para el ajuste fino de la excreción de sodio, porque más de 90% del sodio filtrado se resorbió en el momento en que el líquido filtrado llegó al sistema del conducto colector.

La cantidad total de la resorción de sodio dependiente de la influencia de la aldosterona se aproxima a 2% del sodio total filtrado. Por este motivo, si todos los demás factores se conservan constantes, en ausencia total de aldosterona la persona excretaría 2% del sodio filtrado, en tanto que casi no eliminaría nada de este ion en presencia de concentraciones plasmáticas máximas de aldosterona. Aunque 2% del sodio filtrado puede

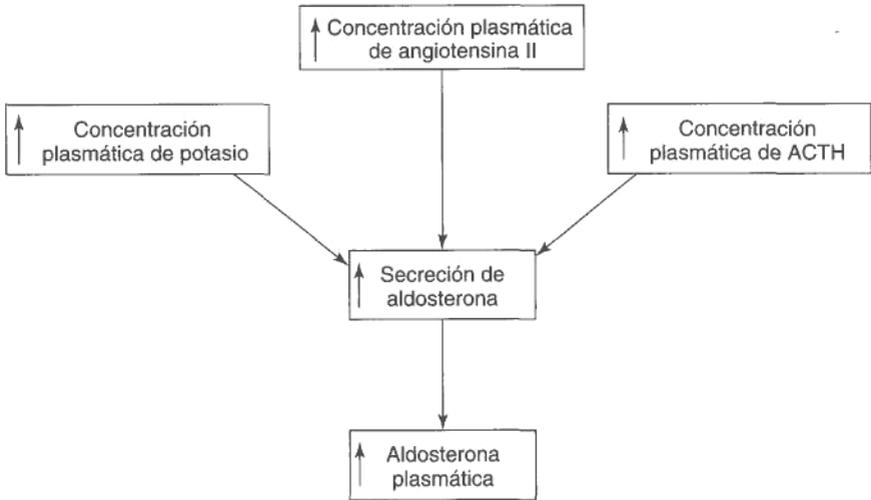
parecer poco, en realidad es una proporción de gran tamaño a causa del volumen gigantesco del filtrado glomerular:

$$\begin{aligned} \text{Na total filtrado/día} &= \text{TFG} \times \text{PNa} \\ &= 180\text{L/día} \times 145 \text{ mmol/L} \\ &= 26\ 100 \text{ mmol/día} \end{aligned}$$

Con base en lo anterior cabe afirmar que la aldosterona controla la resorción de  $0.02 \times 26\ 100 \text{ mmol/día} = 522 \text{ mmol/día}$ . En términos de cloruro de sodio, la forma en que se ingiere la mayor parte del sodio, esto representa cerca de  $30 \text{ g NaCl/día}$ , cantidad muchísimo más grande que la que una persona normal consume. Por ello, mediante control de la concentración plasmática de aldosterona entre los niveles mínimo y máximo, la excreción de sodio puede ajustarse finamente con su ingestión para que el sodio corporal total y el volumen del LEC permanezcan constantes. (Es de interés que la aldosterona estimula también el transporte de sodio por otros epitelios del cuerpo, por ejemplo, la piel [sudor] y los de los conductos salivales y el intestino. El efecto neto es el mismo que el ejercido sobre el riñón: movimiento de sodio desde la luz hacia la sangre. Puede afirmarse que la aldosterona es un estimulante general de la retención de sodio.) En el riñón la aldosterona actúa como otras muchas hormonas esteroides. Como molécula, tiene un carácter lipídico suficiente para cruzar con libertad las membranas celulares principales, tras lo cual se combina con receptores de mineralocorticoides en el citoplasma. Los receptores con aldosterona fija experimentan un cambio de configuración que revela una señal de localización nuclear hasta ese momento oculta. Después de transportarse al núcleo, el receptor actúa como factor de transcripción que promueve la expresión génica y la síntesis de RNA mensajero (mRNA). El mRNA media la traducción de proteínas específicas. El efecto de estas proteínas consiste en incrementar la actividad o el número de canales de sodio de la membrana luminal y de bombas de ATP-asa de Na-K de la membrana basolateral justo en el grado necesario para promover el incremento de la resorción de sodio (fig. 7-11).

### Control de la secreción de aldosterona

Dos aspectos desencadenantes directos de la función de la glándula suprarrenal estimulan la secreción de aldosterona y desempeñan una función en el equilibrio electrolítico (fig. 7-12): aumento de la concentración plasmática de potasio y angiotensina II. Además los factores natriuréticos auriculares (que se describen más adelante) inhiben la secreción de aldosterona. La influencia de la concentración plasmática de potasio en la secreción de aldosterona se describe en el capítulo 8 en el contexto del control renal del potasio. Como ya se describió, el contenido plasmático de renina es el determinante primario de la concentración plasmática de angiotensina II. De acuerdo con lo anterior, el control de la secreción de aldosterona en los reflejos reguladores del sodio depende de los factores que regulan la secreción de renina (p. ej., barorreceptores intrarrenales, mácula densa y nervios simpáticos renales). Por tanto, cuando el volumen plasmático se reduce, por ejemplo a causa de una dieta baja en sodio, hemorragia o diarrea, la secreción de renina se estimula, lo que a su vez incrementa la secreción de aldosterona por medio de la angiotensina II. Esta hormona estimula luego la resorción de sodio (fig. 7-13). En contraste, la secreción de renina disminuye cuando una persona ingiere una dieta alta en sodio, lo que conduce, mediante la reducción de la angiotensina II plasmática, a un descenso en la secreción de aldosterona.

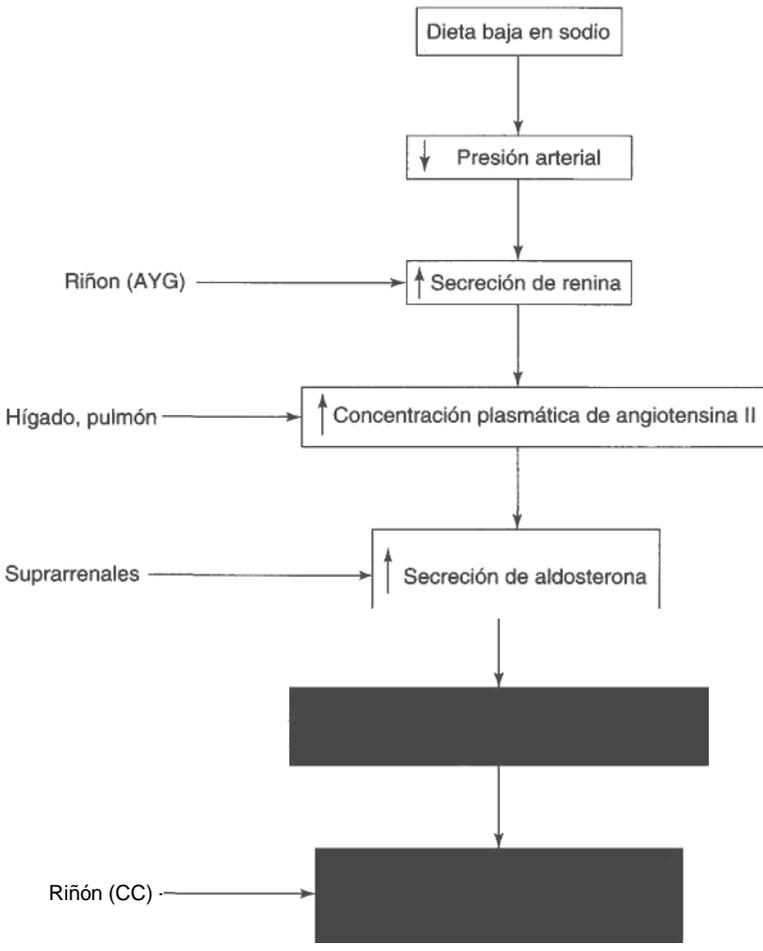


Mecanismo de acción de la aldosterona. La aldosterona ingresa a las células principales e interactúa con los receptores citosólicos de esta hormona. Los receptores de aldosterona fija interactúan a su vez con el DNA nuclear para promover la expresión génica. Los productos génicos inducidos por la aldosterona activan los canales y las bombas de sodio para incrementar la resorción de este ion. ACTH, hormona adrenocorticotropa.

Aunque diversos mecanismos renales controlan el equilibrio de sodio en forma independiente del equilibrio del agua, bajo circunstancias fisiológicas normales ninguno es tan importante como la aldosterona. Estos otros mecanismos contribuyen en grado importante a la regulación del equilibrio de sodio sólo en ciertas condiciones fisiopatológicas.

#### PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

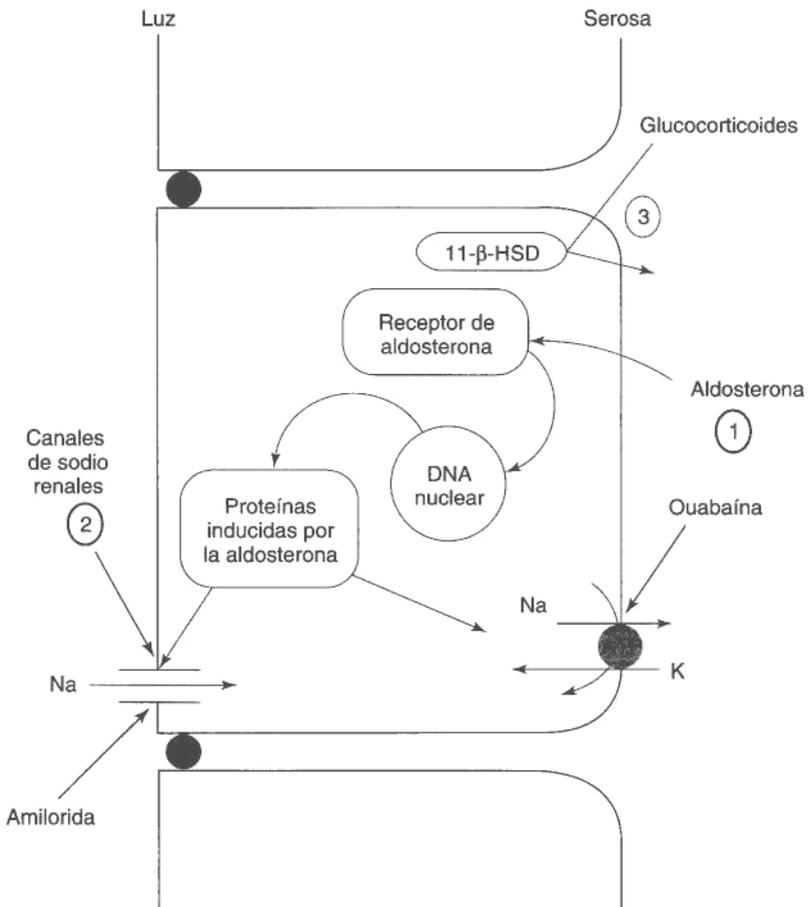
Diversos tejidos del cuerpo sintetizan miembros de una familia de hormonas que reciben el nombre de *péptidos natriuréticos* porque promueven la excreción de sodio en la orina. Dos péptidos clave son el péptido natriurético auricular (PNA) y el péptido natriurético cerebral (PNC; denominado así porque se descubrió por primera vez en esta parte del sistema nervioso central). La fuente principal de ambos péptidos natriuréticos es el corazón. Los péptidos natriuréticos tienen funciones tanto vasculares como tubulares. Relajan la arteriola aferente, por lo que promueven el incremento de la filtración, y actúan sobre diversos sitios en el tabulo. Inhiben la liberación de renina y las acciones de la angiotensina II para promover la resorción de sodio, y actúan sobre el conducto colector medular para inhibir la absorción de sodio. El estímulo principal para el incremento de la secreción de péptidos natriuréticos es la distensión de las aurículas, que ocurre durante la expansión del volumen plasmático. Es probable que éste sea el estímulo para el aumento de los péptidos natriuréticos que se observa en personas que ingieren una dieta alta en sal (fig. 7-6). Aunque la mayoría de los expertos asume que estos péptidos desempeñan alguna función fisiológica en la regulación de la excreción de sodio en ésta y en otras situaciones en las que el volumen plasmático se amplía, no es posible cuantificar de manera precisa su contribución, aunque con toda seguridad debe ser menor que la de la aldosterona.



**Figura 7-12.** Regulación de la aldosterona plasmática. Efectos principales que determinan las concentraciones circulantes de aldosterona. Bajo condiciones normales, la más importante es la angiotensina II y a veces el potasio plasmático. Sólo la angiotensina II produce un cambio en la aldosterona que se relaciona de manera directa con la conservación del equilibrio de sodio. AYG, aparato yuxtglomerular; CC, conducto colector.

#### HORMONA ANTIDIURÉTICA

Como se describió en el capítulo 6, la función principal de la ADH es incrementar la permeabilidad de los conductos colectores corticales y medulares al agua, y de este modo disminuir la excreción de agua. Además de este efecto, la ADH aumenta la resorción de sodio por el conducto colector cortical, uno de los mismos segmentos influidos por la aldosterona. Este efecto es en particular evidente cuando la aldosterona plasmática está elevada y la acción de la ADH parece ser sinérgica con la de esta hormona esteroide. Esto tiene sentido teleológico porque, como se describirá más adelante, la secreción de ADH se estimula, como la de aldosterona, cuando el volumen plasmático se reduce.



**Figura 7-13.** Factores que controlan la aldosterona y el equilibrio del sodio. 1. Las anomalías de las glándulas suprarrenales y ciertos tumores pueden causar hiperaldoesteronismo o hipoaldoesteronismo primarios. 2. Las pérdidas de función en las mutaciones de los canales del sodio ocasionan pseudohipoaldoesteronismo; las ganancias en estas mutaciones conducen a pseudohiperaldoesteronismo (síndrome de Liddle). 3. Los defectos de la deshidrogenasa de hidroxisteroide beta-11 producen exceso manifestado de mineralocorticoides porque los glucocorticoides pueden interactuar luego con los receptores de aldosterona.

OTRAS HORMONAS

Muchas hormonas que en condiciones normales no se relacionan con la función renal pueden ejercer una influencia en la resorción de sodio. Cortisol, estrógenos, hormona del crecimiento, hormonas tiroideas e insulina intensifican la resorción de sodio, en tanto que el glucagon, la progesterona y la hormona paratiroidea la disminuyen. Cuando la concentración de cualquiera de estas hormonas se eleva (p. ej., con los estrógenos durante el embarazo), ejerce una influencia de primera importancia en la resorción y por tanto la excreción de sodio. Sin embargo, la secreción de estas últimas, a diferencia de las antes

descritas, no se encuentra bajo control reflejo específico para la regulación homeostática del equilibrio del sodio.

## Resumen del control de la excreción de sodio

La regulación de la excreción de sodio depende del control de dos variables de la función renal: TFG y tasa de resorción de sodio (cuadros 7-2 y 7-3). Esta última está regulada por el sistema hormonal de renina, angiotensina y aldosterona, los nervios renales simpáticos, los efectos de la presión arterial en los riñones (natriuresis por presión) y los factores natriuréticos auriculares. La presión hidráulica intersticial renal y diversos agentes paracrinos renales desempeñan también funciones importantes en la regulación de la resorción de sodio.

Cuando se consideran los mecanismos de la excreción de sodio es útil pensar en dos categorías conceptualmente distintas de éstos: 1) mecanismos de la porción proximal de la nefrona (control de la TFG, natriuresis por presión y, en menor grado, cambios en las fuerzas de Starling) que resultan en cambios acoplados en la excreción de sodio y agua, y 2) efectos sobre la porción distal de la nefrona, en la que puede resorberse sodio con independencia del agua. Los mecanismos proximales participan sobre todo en la excreción del volumen excesivo de LEC, en tanto que los distales alteran la excreción de sodio cuando su ingestión no está equilibrada con la de agua. Ambos tipos de mecanismos pueden modificar la presión arterial como consecuencia de la relación íntima entre sodio y agua corporales totales, volumen sanguíneo y presión arterial.

Este sistema multifactorial posee una gran flexibilidad. Por ejemplo, aunque los nervios simpáticos renales influyen en la TFG, la secreción de renina, la presión hidráulica del intersticio renal y las propias células tubulares, el riñón trasplantado y, por este

### Cuadro 7-2. Efectos de la estimulación de los nervios renales

- 
- 1 Estimula la secreción de renina por una acción directa sobre los receptores (5, de las células granulosas).

---

  - 2 Estimula la resorción de sodio por una acción directa sobre las células tubulares (receptores múltiples); el túbulo proximal es un sitio afectado.

---

  - 3 Estimula la constricción de las arteriolas aferente y eferente (receptores adrenérgicos alfa).

---

Como resultado:

---

    - a Tanto la TFG como el FSR disminuyen, el último mucho más que la primera.

---

    - b El incremento de la resistencia renal disminuye la  $P_K$  y la fracción de filtración incrementada eleva la  $n_K$ . Estos cambios ocasionan que la presión hidráulica intersticial renal disminuya, lo que estimula la resorción de sodio, sobre todo en el túbulo proximal.

---

    - c La TFG disminuida y la resorción proximal de sodio incrementada (efectos 2 y 3b) producen disminución de la liberación de líquido hacia la mácula densa, lo que causa elevación de la secreción de renina además del efecto 1 mencionado al principio de este cuadro.

---

Las tres categorías de efectos nerviosos renales se mencionan en el orden en que se desencadenan conforme la frecuencia de los impulsos nerviosos renales aumenta hasta valores cada vez más altos. Obsérvese que los efectos directos sobre la secreción de renina y la resorción de sodio se producen a niveles de estimulación más bajos que los necesarios para desencadenar la vasoconstricción renal. TFG, tasa de filtración glomerular; FSR, flujo sanguíneo renal;  $P_{PC}$ , presión hidráulica peritubular capilar;  $\pi_{PC}$ , presión oncótica peritubular capilar.

**Cuadro 7-3.** Los cambios en estos factores influyen en la excreción de sodio como reacción a los cambios en el volumen plasmático

---

**Filtración de sodio**

TFG

Concentración plasmática de sodio (de importancia menor, salvo en los trastornos graves)

---

**Resorción tubular de sodio**

Efectos de la presión arterial sobre la resorción proximal (natriuresis por presión)

Aldosterona

Factores capilares peritubulares que actúan por medio de la PHIR

Nervios renales (efectos tubulares directos y efectos indirectos mediante la angiotensina II y la PHIR)

Angiotensina II (efectos tubulares directos y efecto indirecto por medio de la PHIR)

TFG (equilibrio glomerulotubular)

Factor natriurético auricular

Hormona antidiurética

---

TFG, tasa de filtración glomerular; PHIR, presión hidráulica intersticial renal.

motivo, desnervado conserva bastante bien la homeostasis del sodio gracias a los otros factores *no nerviosos* que participan en esta función. En general el factor específico cuya ausencia ocasiona la mayor dificultad en la regulación del sodio es la aldosterona.

Los mecanismos para la regulación de la excreción de sodio son tan precisos en las personas normales que el equilibrio de éste no varía más de un pequeño porcentaje a pesar de sus cambios notables en la ingestión dietética o sus pérdidas secundarias a diaforesis, vómitos, diarrea, hemorragia o quemaduras.

## CONTROL DE LA EXCRECIÓN DE AGUA

La excreción de agua, como la de sodio, es la diferencia entre el volumen de agua filtrada (TFG) y el volumen de la resorbida. Por lo anterior, los reflejos que controlan la TFG iniciados por los barorreceptores que se describieron con anterioridad tienden a ejercer los mismos efectos sobre la excreción de agua que sobre la de sodio. Sin embargo, como en el caso del sodio, el determinante regulado principal de la excreción de agua no es la tasa a la que ésta se filtra, sino más bien la tasa a la que se absorbe. También como en el caso de la excreción del sodio, desde el punto de vista conceptual la excreción del agua consta de dos componentes principales: un componente de la porción proximal de la nefrona, en el que el agua se absorbe junto con el sodio como líquido isotónico, y un componente de la porción distal de la nefrona, en el que puede resorberse en forma independiente del sodio. El componente de la porción proximal de la nefrona es sobre todo un mecanismo regulador del volumen del LEC en respuesta a los cambios de la presión arterial y las descripciones de los factores que alteran la resorción del sodio para producir natriuresis por presión se aplican también al agua para producir diuresis. Como se señaló en el capítulo 6, la ADH, que aumenta la permeabilidad de los conductos colectores al agua, determina la tasa de resorción de agua de la porción *distal* de la nefrona (independiente de la resorción de sodio) y por tanto incrementa la resorción de agua y en consecuencia disminuye su excreción. Con base en lo anterior, el agua corporal total está regulada sobre todo por reflejos que alteran la secreción de ADH.

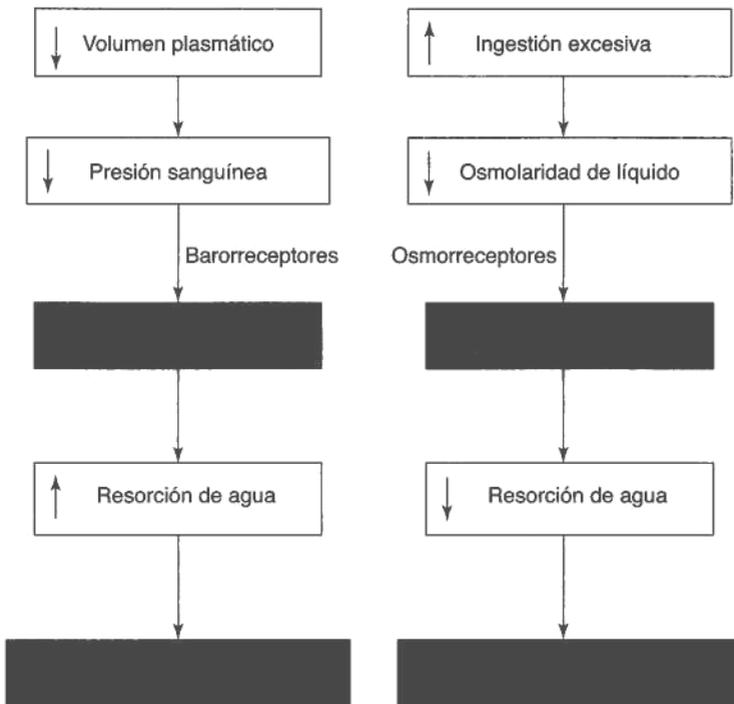
La ADH es un péptido producto de un grupo definido de neuronas hipotalámicas cuyos cuerpos celulares se localizan en los núcleos supraópticos y paraventriculares, y cuyos axones terminan en la porción posterior de la glándula hipófisis, sitio desde el que la ADH se libera

hacia la sangre. Los impulsos más importantes que estas neuronas reciben provienen de los barorreceptores cardiovasculares y los osmorreceptores hipotalámicos.

### Control de la secreción de ADH por los barorreceptores

La disminución del volumen extracelular (p. ej., secundaria a diarrea o hemorragia) produce de manera refleja un incremento de la secreción de aldosterona. Induce también un aumento de la secreción de ADH. El reflejo es mediado por los impulsos nerviosos que llegan a las neuronas secretoras de ADH desde los barorreceptores cardiopulmonares y arteriales.

La disminución de las presiones cardiovasculares ocasiona menos disparos de los barorreceptores. Mediante las neuronas aferentes provenientes de los barorreceptores y las vías ascendentes que llegan al hipotálamo, este descenso del disparo de los barorreceptores estimula la secreción de ADH. A la inversa, las presiones cardiovasculares incrementadas estimulan los barorreceptores y ello inhibe la secreción de esta hormona. El valor adaptativo de estos reflejos barorreceptores consiste en que ayudan a restablecer el volumen del LEC y por tanto la presión arterial (fig. 7-14).



**Figura 7-14.** Regulación del equilibrio de agua. Las dos vías principales para alterar el agua corporal total. A la izquierda, los cambios en la liberación de hormona antidiurética (ADH) desde la hipófisis anterior son desencadenados por cambios en el volumen sanguíneo. A la derecha, la osmolalidad disminuida produce tumefacción de las células osmorreceptoras en la porción anterior del hipotálamo, que inhibe tanto su disparo como las células de los núcleos supraópticos adyacentes, lo que reduce la secreción de ADH desde sus extensiones axónicas en la hipófisis posterior.

Este reflejo tiene un segundo valor adaptativo: las grandes disminuciones del volumen plasmático originan, por medio de los barorreceptores cardiovasculares, concentraciones tan elevadas de ADH —mucho mayores que las necesarias para producir antidiuresis máxima— que esta hormona puede ejercer sus efectos vasoconstrictores directos sobre el músculo liso arteriolar. El resultado es aumento de la resistencia periférica total, que ayuda a elevar la presión arterial con independencia del restablecimiento más lento de los volúmenes de líquidos corporales. Las arteriolas renales y las células mesangiales también participan en esta reacción constrictora, y por ello la concentración plasmática elevada de ADH, de modo muy independiente de su efecto sobre la permeabilidad tubular al agua, puede promover la retención tanto de sodio como de agua al disminuir la TFG.

### Control de la secreción de ADH por los osmorreceptores



Se describió ya la forma en que los cambios en el volumen del LEC desencadenan de manera simultánea cambios reflejos en la excreción tanto de sodio como de agua. Este fenómeno es de adaptación porque las situaciones que alteran el volumen del LEC a menudo se relacionan con pérdida o ganancia de sodio y agua en cantidades casi proporcionales. En contraste, se verá ahora que los cambios en el agua corporal total en los que el sodio corporal total no se modifica se compensan mediante alteraciones de la excreción de agua, pero no de la de sodio.

El efecto principal de ganar o perder agua sin modificaciones correspondientes en el sodio es un cambio en la osmolalidad de los líquidos corporales. Este es un punto clave porque, bajo condiciones de ganancia o pérdida de agua predominantes, los receptores que inician los reflejos que controlan la secreción de ADH son osmorreceptores situados en el hipotálamo: receptores que responden a los cambios en la osmolalidad. Las células hipotalámicas que secretan ADH reciben estimulación nerviosa proveniente de los osmorreceptores. Por medio de estas conexiones, un incremento de la osmolalidad los estimula y su tasa de secreción de ADH aumenta. A la inversa, la disminución de la osmolalidad inhibe la secreción de ADH (fig. 7-14). Por ejemplo, cuando una persona bebe 1 L de agua, el exceso de ésta reduce la osmolalidad de los líquidos corporales, lo que inhibe de manera refleja la secreción de esta hormona por medio de los osmorreceptores hipotalámicos. La consecuencia es que la permeabilidad al agua de los conductos colectores se vuelve muy baja, poca agua o ninguna se resorbe desde estos segmentos, y se excreta un gran volumen de orina diluida en extremo (hiposmótica). De esta manera el individuo elimina el exceso de agua.

A la inversa, la osmolalidad de los líquidos corporales se incrementa cuando ocurre un déficit puro de agua (p. ej., por privación de ésta). La secreción de ADH se estimula de manera refleja, la permeabilidad de los conductos colectores al agua aumenta, la resorción de ésta se vuelve máxima y se excreta un volumen muy pequeño de orina muy concentrada (hiperosmótica). Por este medio se filtra una cantidad hasta cierto punto más pequeña de agua que de solutos, que equivale a suministrar agua pura al cuerpo, y la osmolalidad de los líquidos corporales se restablece hacia la normalidad.

Se han descrito dos vías mayores aferentes distintas para el control de las células hipotalámicas secretoras de ADH: una de los barorreceptores y otra de los osmorreceptores. De hecho estas células hipotalámicas son integradores verdaderos cuya tasa de actividad depende de la estimulación sináptica total que reciben. En consecuencia el incremento del volumen plasmático y la disminución de la osmolalidad de los líquidos corporales simultáneos producen una inhibición muy intensa de la secreción de ADH. En contraste, la disminución del volumen plasmático y el aumento de la osmolalidad simultáneos

estimulan con intensidad la secreción de ADH. Sin embargo, ¿qué ocurre cuando los estímulos provenientes de los barorreceptores y los osmorreceptores se oponen entre sí (p. ej., si tanto el volumen como la osmolalidad plasmáticos disminuyen)? En general, a causa de la elevada sensibilidad de los osmorreceptores, predomina la influencia de éstos sobre la de los barorreceptores cuando los cambios en la osmolalidad y el volumen plasmático son pequeños a moderados. No obstante, un gran cambio en el volumen plasmático tomará precedencia sobre la osmolalidad disminuida de los líquidos corporales en la influencia sobre la secreción de ADH; bajo estas condiciones el agua se retiene en exceso en relación con los solutos y los líquidos corporales se tornan hipoosmóticos (la concentración plasmática de sodio disminuye por esta misma razón). En esencia es más importante para el cuerpo preservar el volumen y de este modo garantizar un gasto cardíaco suficiente para preservar la osmolalidad normal.

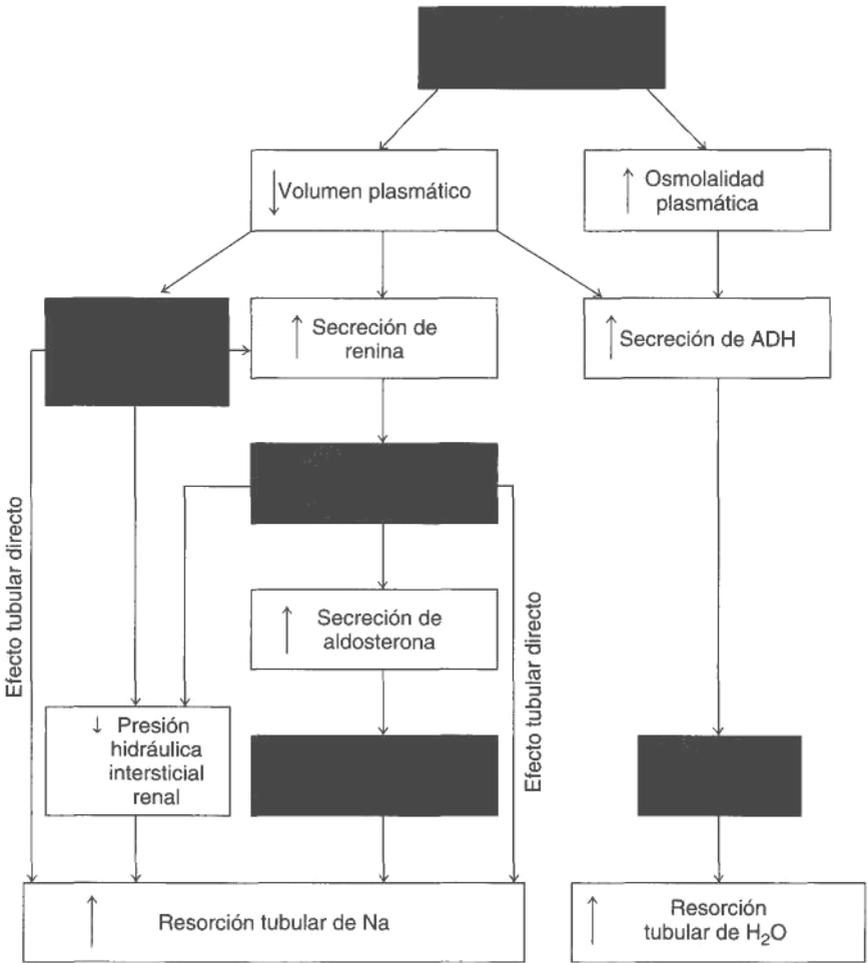
Las células secretoras de ADH también reciben estimulación sináptica desde otros muchos sitios del cerebro. Esto explica por qué la secreción de ADH y en consecuencia el flujo de orina pueden trastornarse como resultado de dolor, miedo y otros factores diversos, inclusive sustancias como el alcohol, que inhibe la liberación de ADH. Pero su complejidad no debe ocultar la generalización de que la secreción de ADH a largo plazo depende sobre todo de los estados de osmolalidad de los líquidos corporales y el volumen plasmático.

Diversas enfermedades (p. ej., diabetes insípida, que es diferente a la diabetes mellitus y se conoce también como diabetes sacarina o de azúcar) ilustran lo que sucede cuando el sistema de la ADH se trastorna. La diabetes insípida se caracteriza por diuresis de agua constante, hasta de 25 L al día. Casi todas las personas que padecen diabetes insípida perdieron su capacidad para producir ADH a causa de lesión del hipotálamo o para reaccionar a la ADH por defectos en los receptores de ADH en las células principales. Por tanto, la permeabilidad del conducto colector al agua es baja y no cambia sin considerar la osmolalidad o el volumen extracelulares. En contraste, otras alteraciones (p. ej., traumatismos craneoencefálicos y tumores cerebrales) se acompañan de una secreción inapropiadamente alta de ADH. Como cabe esperar, quienes presentan estas enfermedades manifiestan disminución de la osmolalidad plasmática (y de la concentración de sodio) a causa de la resorción excesiva de agua pura.

La figura 7-15 resume los principales factores que controlan la excreción renal de sodio y agua en respuesta a la diaforesis intensa. El sudor es una solución hipoosmótica que contiene sobre todo agua, sodio y cloruro. Por este motivo sudar ocasiona tanto disminución del volumen del LEC como aumento de la osmolalidad de los líquidos corporales. La retención renal de agua y sodio ayuda a compensar la pérdida de agua y sal en el sudor.

### **Sed y apetito por la sal**

Los grandes déficit de sal y agua pueden compensarse sólo en parte con la conservación renal de estas sustancias, y su ingestión es el mecanismo compensador en última instancia. Los centros que median la sed se localizan en el hipotálamo (muy cerca de las regiones que producen ADH). Tanto el volumen plasmático disminuido como la osmolalidad incrementada de los líquidos corporales estimulan la sensación subjetiva de sed, que impulsa al individuo a obtener e ingerir agua. La importancia de adaptación de ambos aspectos es evidente. Nótese que éstos son justo los mismos cambios que estimulan la producción de ADH, y que los receptores, o sea los osmorreceptores y las células nerviosas que reaccionan a los barorreceptores cardiovasculares, que inician los reflejos de control de la ADH se encuentran cerca de los que inician la sensación de la sed. Sin embargo, la reacción de la sed es mucho menos sensible que la reacción de la ADH.



**Figura 7-15.** Resumen de los principales factores que incrementan la resorción tubular de sodio y agua en caso de diaforesis grave. (Aunque la hormona antiidiurética [ADH] fomenta también la resorción de sodio, éste es un efecto hasta cierto punto menor y por ello no se ilustra.) Estos cambios, acoplados con la disminución de la TFG que también ocurre, reducen desde el punto de vista homeostático la pérdida urinaria de sodio y agua. (Para visualizar la reacción a la dieta con exceso de sodio o a la administración intravenosa de solución salina, sólo se reemplaza la "diaforesis grave" con estos sucesos, se invierten todas las flechas dentro de los recuadros y se añade un aumento en el péptido natriurético auricular, que es resultado de la distensión auricular.)

Otras vías también controlan la sed. Por ejemplo, la sequedad de boca y garganta produce sed intensa, que se alivia con la simple humectación. Además, cuando animales como el camello (y el ser humano en menor grado) se deshidratan de manera notable, beben con rapidez justo la cantidad de agua necesaria para reemplazar sus pérdidas previas y después dejan de beber. Lo que asombra es que cuando dejan de hacerlo, el agua aún no ha tenido tiempo de absorberse desde el tubo digestivo y pasar hacia la sangre. El tubo digestivo efectúa alguna clase de medición de la ingesta de agua, pero su naturaleza todavía es un misterio.

La angiotensina II es otro factor que estimula la sed por su efecto directo sobre el cerebro. Esta hormona constituye una de las vías por las que se estimula la sed cuando el volumen del LEC disminuye.

El apetito por la sal, que es el fenómeno análogo de la sed, es también un componente en extremo importante de la homeostasis del sodio en la mayor parte de los mamíferos. Está claro que el apetito por la sal en las diversas especies es innato y consta de dos componentes: 1) el apetito hedonista y 2) el apetito regulador. En otras palabras, 1) a los animales les gusta la sal y la ingieren todas las veces que pueden aunque no experimenten deficiencia de ella y 2) su impulso por obtener sal se incrementa en forma notable en presencia de déficit. Sin embargo, la importancia para el hombre de los resultados de estos estudios en animales no está clara. Al parecer el ser humano con deficiencia importante de sal experimenta un deseo vehemente por ingerirla, pero es probable que la contribución de este apetito regulador por la sal sea apenas ligera para la homeostasis cotidiana de sodio en personas normales. Por otra parte, el ser humano parece tener un apetito hedonístico poderoso por la sal, como lo manifiestan las cantidades casi universalmente grandes de cloruro de sodio que se consumen en todas las ocasiones en las que es barata y se dispone con facilidad de ella. La ingestión promedio del ciudadano estadounidense es de 10 a 15 g de sal al día, aunque el individuo puede sobrevivir en condiciones bastante normales con sólo 0.5 g de sal al día. Como ya se señaló, la ingestión de sal en grandes cantidades puede ser un factor contribuyente a la patogénesis de la hipertensión en los individuos susceptibles.

### **Insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión: trastornos patológicos que comprenden alteraciones en la excreción de sodio**

La insuficiencia cardíaca congestiva y la hipertensión incluyen trastornos del control renal de sodio. La función renal trastornada en la insuficiencia cardíaca congestiva y la mayor parte de los casos de hipertensión parece consistir en *señalamiento* inapropiado hacia los riñones más que en alteración patológica de los mecanismos de transporte renal.

La insuficiencia cardíaca congestiva se caracteriza por un músculo cardíaco debilitado que no puede incrementar el gasto del corazón para satisfacer las demandas del esfuerzo físico y, lo que es más importante, apenas puede proveer un gasto cardíaco adecuado en reposo en presencia de un impulso neurohumoral excesivo (algo similar a lo que ocurre con un automóvil que opera con dos cilindros y sólo puede mantener la velocidad cuando el acelerador se empuja hasta el fondo). El impulso neurohumoral se distingue por concentraciones elevadas de renina, angiotensina II, aldosterona, catecolaminas y otros mediadores. El volumen de los líquidos aumenta y ello conduce a edema pulmonar, de los tejidos periféricos o de ambos, por lo que tal estado se denomina insuficiencia cardíaca *congestiva*. A causa del gran volumen de líquido, las presiones auriculares que los barorreceptores cardiopulmonares perciben son altas. Las presiones auriculares elevadas deben producir en consecuencia disminución de la secreción de ADH y de los impulsos simpáticos hacia los riñones.<sup>5</sup> Más bien estas señales se *incrementan* y los riñones operan bajo un nuevo punto de ajuste en el que la excreción normal de sodio sólo

---

<sup>5</sup> En contraste con las presiones auriculares que son elevadas, la presión *arterial suele* encontrarse dentro de los límites normales, por lo que la insuficiencia cardíaca no puede diagnosticarse con base en la presión arterial. Es posible que aun la presión arterial se encuentre un poco por debajo del punto de ajuste establecido por el centro vasomotor del tallo cerebral, lo que suele ocasionar un impulso simpático relacionado con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, no hay manera de medir el punto de ajuste y compararlo con las presiones que en realidad se observan en el árbol arterial.

ocurre a expensas de un volumen excesivo de líquido corporal. Si el volumen de líquido se restaura de alguna manera hasta sus valores normales, la excreción renal de sodio cae hasta niveles muy bajos. Otra característica de la insuficiencia cardiaca congestiva es la concentración elevada de los péptidos natriuréticos. Ésta es una respuesta apropiada a las presiones auriculares altas y contrarresta en parte las señales para la retención de sodio por los riñones, pero no restablece la excreción renal de éste hasta el nivel que cabría esperar en una persona sana que desarrollara de modo transitorio el elevado volumen de líquido que presenta de manera crónica el paciente con insuficiencia cardiaca. Los grandes volúmenes de líquidos de la insuficiencia cardiaca congestiva son dañinos para la función pulmonar y con el transcurso del tiempo suelen ocasionar cambios estructurales en el corazón (dilatación) que exacerban su bombeo defectuoso de sangre. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva incluye el empleo de diuréticos para reducir el alto volumen de líquidos y fármacos que inhiben la generación de angiotensina II (inhibidores de la ECA) o bloquean sus acciones (antagonistas del receptor de angiotensina).

La hipertensión es también una enfermedad que se distingue por equilibrio anormal de sodio. Siempre debe acompañarse de volumen sanguíneo y contenido corporal total de sodio muy altos para el volumen del árbol vascular. En algunos casos la causa del volumen sanguíneo excesivo está clara. Por ejemplo, la enfermedad del glomérulo renal a menudo produce liberación inapropiada de renina con incrementos subsecuentes de las concentraciones de angiotensina II y aldosterona, así como de la resorción de sodio en el túbulo colector y por último de la presión arterial; ciertos tumores de la corteza suprarrenal pueden ocasionar producción excesiva de aldosterona e incremento de la presión arterial; en otros casos una mutación específica de la función del mecanismo de resorción de sodio en el conducto colector produce también resorción excesiva de éste e hipertensión profunda. Estos tres ejemplos ilustran tres tipos de defectos en el complejo mecanismo de control para conservar el sodio corporal total y la presión arterial media. El primero, producción excesiva de renina, es un problema del mecanismo sensor del componente renal del sistema regulador de la presión arterial. El segundo, producción excesiva de aldosterona, es un defecto del mecanismo de señalamiento que se encuentra entre el sensor (sensores de la presión en los grandes vasos y el riñón) y el efector (resorción de sodio en la porción distal de la nefrona). El tercer ejemplo es un defecto en el sistema efector (resorción de sodio en la porción distal de la nefrona). En estos casos el defecto es más o menos obvio y la corrección del trastorno patológico subyacente suele aliviar la hipertensión (p. ej., los inhibidores de la ECA, reducen el efecto del exceso de renina, la espironolactona inhibe los receptores de la aldosterona y la administración de amilorida disminuye la resorción de sodio por los canales epiteliales de éste). El cuadro 7-4 lista los defectos genéticos identificables de la regulación del equilibrio de sodio que originan aumentos o reducciones de la presión arterial. A pesar de la extensa lista de defectos identificados, la causa no está clara en muchos casos de hipertensión. Las concentraciones de renina, angiotensina y aldosterona son normales o incluso reducidas, y aún así la presión arterial se eleva como si el punto de ajuste del asa de control para percibir la reacción de la presión a la resorción de sodio fuera inexplicablemente alto. Las concentraciones circulantes hasta cierto punto normales de renina, angiotensina II y aldosterona implican que el defecto en la regulación de la resorción de sodio es un fenómeno subsecuente a la interacción de la aldosterona con las células del túbulo colector. Un logro en extremo benéfico de los estudios de la hipertensión es la capacidad para definir los componentes que se encargan de controlar la resorción de sodio inducidos por la aldosterona en un esfuerzo por intervenir en el proceso que origina el aumento del sodio corporal total y el de la presión arterial.

**Cuadro 7-4.** Bases genéticas de los cambios en la presión arterial

Síndrome	Defecto	Características
<b>Hipertensión</b>		
Exceso aparente de mineralocorticoides (EAM)	Pérdida de la mutación de función de la deshidrogenasa de hidroxisteroides beta-11	Los receptores de aldosterona en las células principales renales no sólo se activan mediante la aldosterona, sino que pueden activarse también con las concentraciones circulantes normales de glucocorticoides que promueven la resorción de sodio constitutiva con hipertensión intensa de inicio temprano y detención del crecimiento. Reacciona a los antagonistas (p.ej., espironolactona, esplerrenona) del receptor de mineralocorticoides (aldosterona).
Síndrome de Liddle	Ganancia de la mutación de función en las subunidades $\beta$ o $\gamma$ de ENaC	Resorción de sodio constitutiva independiente de las concentraciones circulantes de aldosterona con hipertensión intensa de inicio temprano. Reacciona a la amilorida.
p-ENaCT594M	Mutación de un aminoácido en la subunidad $\beta$ de ENaC con ganancia moderada de función	Incremento de la resorción de sodio del túbulo colector con hipertensión leve a moderada. Más preponderante en los individuos de origen africano. Reacciona a la amilorida.
Aldosteronismo remediable con glucocorticoides	Aldosterona elevada resultante de activación anormal de la sintasa de aldosterona por la ACTH	Hipertensión de inicio temprano que puede controlarse con administración de glucocorticoides (para reducir la producción de ACTH).
Polimorfismos de sintasa de aldosterona	Ganancia de función que conduce a incremento de la aldosterona circulante	Aumento de la resorción de sodio con hipertensión leve. Más prevalente en varones. Más preponderante en individuos de origen japonés. Reacciona a los antagonistas (p.ej., espironolactona, esplerrenona) del receptor de mineralocorticoides (aldosterona).

(Continúa)

**Cuadro 7-4.** Bases genéticas de los cambios en la presión arterial (*Continuación*)

Síndrome	Defecto	Características
Deficiencia de hidroxilasa beta-11	Mutación con pérdida de función que ocasiona acumulación anormal de 11 -desoxicorticosterona, que activa los receptores de aldosterona	La activación de los receptores de aldosterona conduce a retención de sodio e hipertensión de inicio temprano. La acumulación acompañante de andrógenos ocasiona masculinización de las mujeres <i>in útero</i> y de individuos de ambos sexos después del nacimiento. Puede reaccionar al antagonista del receptor de aldosterona esplerrenona, pero la espirolactona podría intensificar sus efectos andrógenos.
Seudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)	Mutación con pérdida de función en las cinasas	La pérdida de función de las cinasas causa activación del cotransportador de cloruro de sodio sensible a la tiacida en la porción distal de la nefrona y ocasiona retención de sodio, hipertensión e hiperpotasemia. Reacciona a las tiacidas.
Polimorfismo de aduccina alfa	Proteína estructural que activa la ATP-asa de Na-K	La actividad incrementada de la bomba de Na aumenta en grado modesto la resorción de sodio y produce hipertensión leve.
Hipertensión exacerbada durante el embarazo	Mutación en el receptor de mineralocorticoides que hace este receptor más sensible a la aldosterona	La hipertensión de inicio temprano se intensifica en grado notable por el embarazo porque la progesterona se fija también al receptor mutante y promueve la resorción adicional de sodio. El antagonista del receptor de aldosterona espirolactona actúa como agonista del receptor mutante; el efecto de la esplerrenona aún no se examina.
CSG	Dos mutaciones activadoras	La CSG inhibe la degradación de ENaC. de modo que la activación produce acumulación de ENaC e incremento de la resorción renal de sodio con hipertensión consecuente. Quizá reaccione a la amilorida (Midamor).

**Cuadro 7-4.** Bases genéticas de los cambios en la presión arterial (*Continuación*)

Síndrome	Defecto	
Diversos PSN en los genes para renina, ECA y receptor de angiotensina II	Función alterada posiblemente en grado ligero de los genes que controlan la producción y la sensibilidad de angiotensina	Incrementos con importancia estadística de la presión arterial. Algunos PSN son más preponderantes en individuos afroestadounidenses, otros, en estadounidenses de origen europeo, y algunos más en ambas poblaciones. Reaccionan a los inhibidores de la ECA (p.ej.,captoprilo, benaceprilo) y a los inhibidores del receptor de angiotensina II (p. ej., losartán), y a la reducción del volumen con diuréticos tiazídicos.
Hipotensión		
Seudohipoaldosteronismo tipo I (dominante)	Pérdida de mutación de función del receptor de mineralocorticoides	Pérdida de sal, hipotensión, síntomas neonatales graves.
Seudohipoaldosteronismo tipo I (recesivo)	Pérdida parcial de mutación de función de la subunidad $\alpha$ de ENaC	Pérdida de sal, hipotensión, hiperpotasemia, secreción excesiva de líquido por las vías respiratorias, pérdida del sabor salado, síntomas graves a todas las edades.
Sintasa de aldosterona	Pérdida de función que causa disminución de la aldosterona circulante	Disminución de la resorción de sodio con hipotensión grave y a veces choque a causa de reducción del volumen intravascular.
21-hidroxilasa de esteroides	Pérdida de función que da por resultado disminución de la síntesis de aldosterona	Disminución de la resorción de sodio con hipotensión grave y otras anormalidades endocrinas.
Síndrome de Gitelman	Pérdida de función del transportador de NaCl sensible a la tiazida de la porción distal de la nefrona	Pérdida de sal e hipotensión leve en homocigotos.

ACTH, hormona adrenocorticotropa; ATP-asa, trifosfatasa de adenosina; CSG, cinasa sérica y regulada por glucocorticoides; PSN, polimorfismo de un solo nucleótido; ECA, enzima convertora de angiotensina.

## CONCEPTOS CLAVE



Múltiples mecanismos sobrepuestos regulan la excreción de sodio y agua; la mayor parte se relaciona con la presión arterial.



El centro vasomotor bulbar regula la presión arterial momento a momento mediante el reflejo barorreceptor, lo mismo que la excreción renal de sodio y agua.



Los riñones cuentan con sus propios medios para regular la excreción de sodio en forma independiente del control vasomotor; entre los de importancia clave se encuentran la natriuresis por presión y el sistema de renina y angiotensina.



Los riñones son los determinantes finales de la presión arterial a largo plazo por medio de su control del volumen del LEC.



Todos los controles fisiológicos de la porción proximal de la nefrona afectan de manera conjunta las excreciones de sal y agua, en tanto que las acciones de la aldosterona y la ADH sobre la porción distal de la nefrona regulan de modo independiente la excreción de sodio y la de agua.



La regulación de la excreción de sodio a largo plazo y por tanto de la presión arterial se centra en las acciones de la aldosterona.



La secreción de ADH está regulada tanto por la presión arterial, mediante el sistema baro-receptor y del centro vasomotor, como por la osmolalidad plasmática por medio de los osmorreceptores hipotalámicos.



### PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 7-1. En un experimento animal la carga filtrada de sodio de un riñón aislado de perro per-fundido con bomba es de 15 mmol/min. 1) ¿Qué cantidad de sodio se predice que queda en la luz del final del túbulo proximal? 2) Si la TFG se incrementa de manera repentina en 33%, ¿cuánto sodio queda ahora al final del túbulo proximal?
- 7-2. En condiciones normales la aldosterona estimula la resorción de cerca de 33 g de cloruro de sodio al día. Si un paciente pierde 100% de la función suprarrenal, ¿excretará 33 g de cloruro de sodio cada día por tiempo indefinido?
- 7-3. Un paciente sufrió una hemorragia grave y su concentración plasmática de proteínas es normal. (Aún no pasa el tiempo suficiente para que líquido intersticial se desplace hacia el plasma.) ¿Significa esto que la presión oncótica peritubular capilar también es normal?
- 7-4. Si la arteria renal derecha sufre constricción anormal, ¿qué ocurrirá con la secreción de renina por los riñones derecho e izquierdo?
- 7-5. Un individuo padece hiperaldosteronismo primario (es decir, incremento de la secreción de aldosterona por un tumor suprarrenal productor de esta hormona). ¿Su concentración plasmática de renina es más alta o más baja que el valor normal?

- 7-6. *Un agente que incrementa la excreción de sodio y agua se denomina diurético (aunque el término más adecuado quizá sea natriurético). El bloqueo de la resorción de sodio en el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal o el conducto colector ejercerá un efecto diurético. ¿Verdadero o falso?*
- 7-7. *Una persona recibe un fármaco que dilata las arteriolas tanto aferente como eferente. Si se asume que esta medicación no tiene otro efecto, ¿qué ocurrirá con el porcentaje de sodio filtrado que el túbulo proximal de esta persona resorbe?*
- 7-8. *Se encuentra que un nuevo fármaco tiene acción doble: bloquea las vías de entrada de sodio en el epitelio del túbulo proximal y se fija a los receptores de ADH en los túbulos colectores e imita las acciones de esta hormona. ¿Contendrá la orina final cantidades excesivas o bajas de sodio y cantidades excesivas o bajas de agua, será hiperosmótica, isoosmótica o hipoosmótica?*
- 7-9. *Otro fármaco nuevo tiene también acción doble: esta vez el bloqueo de las vías de entrada de sodio en la rama gruesa ascendente y el efecto semejante al de la ADH mencionado en la pregunta 7-8. En este caso, ¿la orina final contiene cantidades excesivas o bajas de sodio y cantidades excesivas o bajas de agua, es hiperosmótica, isoosmótica o hipoosmótica?*

## LECTURAS SUGERIDAS

Cowley AW Jr, Liard JF, Guyton AC. Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *CircRes* 1973;32:564.

# Regulación renal del equilibrio de potasio

8

## OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende los intercambios internos de potasio:*

- ▶ *Menciona el equilibrio y la distribución normales del potasio dentro de los diferentes compartimientos del cuerpo, con inclusión de las células y el líquido extracelular.*
- ▶ *Describe la manera en que el potasio se desplaza entre las células y el líquido extracelular y cómo, a corto plazo, este movimiento protege el líquido extracelular contra los grandes cambios de la concentración de este ion.*
- ▶ *Especifica por qué las concentraciones plasmáticas de potasio no siempre reflejan el estado del contenido corporal total de este ion.*

*El estudiante comprende la regulación renal de la excreción de potasio:*

- ▶ *Establece generalizaciones respecto al control renal de potasio en las personas sometidas a dietas altas o bajas en este ion.*
- ▶ *Señala las cantidades relativas de potasio que el túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle resorben con independencia del estado de ingesta de potasio.*
- ▶ *Describe la forma en que el conducto colector cortical puede manifestar secreción o resorción netas, así como la función de las células principales y las células intercaladas en estos procesos.*
- ▶ *Lista los tres factores que controlan la tasa de secreción de potasio por el conducto colector cortical.*
- ▶ *Describe el mecanismo por el que los cambios del equilibrio del potasio influyen en la secreción de aldosterona.*
- ▶ *Establece los efectos de la mayor parte de los fármacos diuréticos y los diuréticos osmóticos sobre la excreción de potasio.*
- ▶ *Describe las relaciones entre los trastornos del estado acidobásico y la concentración plasmática de potasio.*

El potasio, como otros iones importantes, se distribuye entre el líquido intracelular y el líquido extracelular (LEC) del cuerpo.



La mayor parte es intracelular y sólo cerca de 2% del potasio total es extracelular. Sin embargo, esta pequeña fracción tiene importancia crucial para la función del cuerpo y la concentración de este ion en el LEC es una cantidad regulada de manera estrecha. Las elevaciones y las disminuciones mayores (llamadas *hiperpotasemia* e *hipopotasemia* respectivamente) que se apartan del valor normal de 4 meq/L demandan intervención médica. La importancia de conservar esta concentración hasta cierto punto

constante radica sobre todo en la función del potasio sobre la excitabilidad de nervios y músculos. Los potenciales de membrana en reposo de estos tejidos reciben una influencia poderosa de la proporción entre las concentraciones intracelulares y extracelulares de potasio. La elevación de la concentración extracelular de este ion despolariza el potencial de membrana en reposo, lo que trastorna la excitabilidad de la célula. A la inversa, la reducción de la concentración extracelular de potasio suele hiperpolarizar las membranas celulares.<sup>1</sup>

## REGULACIÓN DEL POTASIO ENTRE LOS COMPARTIMIENTOS INTRACELULAR Y EXTRACELULAR

Como casi todo el potasio corporal se encuentra dentro de las células, su concentración extracelular depende de modo crucial de: 1) la cantidad total contenida en el cuerpo y 2) la *distribución* de este potasio entre los compartimientos de los líquidos extracelular e intracelular. El equilibrio entre su ingesta y su excreción determina el potasio corporal total. Los individuos normales conservan su potasio en equilibrio, como lo hacen con el sodio, mediante la excreción en la orina de una cantidad igual a la cantidad de potasio ingerida menos las cantidades pequeñas que se eliminan en el excremento y el sudor. En condiciones normales las pérdidas de potasio por el sudor y el tubo digestivo son pequeñas, pero pueden perderse cantidades muy grandes por este último durante los vómitos y la diarrea. Una vez más el control de la función renal es el principal mecanismo por el que el potasio total del cuerpo se mantiene en equilibrio.

El hecho de que la mayor parte del potasio corporal sea intracelular obedece estrictamente al tamaño y las propiedades de los compartimientos intracelular y extracelular. Cerca de dos terceras partes de los líquidos del cuerpo son intracelulares (volumen citosólico colectivo de todas las células del cuerpo); las concentraciones citosólicas típicas de potasio se aproximan a 140 a 150 meq/L. Una tercera parte de los líquidos del cuerpo es extracelular y tiene una concentración de potasio de unos 4 meq/L. En una situación clínica sólo la concentración extracelular puede medirse (el potasio intracelular se encuentra, en cierto sentido, oculto por detrás de la pared de la membrana celular). Más aún, el valor extracelular no siempre refleja el potasio corporal total. Un paciente puede, por ejemplo, ser hiperpotasémico (concentración plasmática de potasio elevada) y al mismo tiempo tener deficiencia de potasio corporal total.

La concentración elevada de potasio dentro de las células se mantiene gracias a la operación colectiva de las bombas de sodio, potasio y trifosfatasa de adenosina (ATP-asa de Na-K) de la membrana plasmática, que transportan en forma activa potasio hacia el interior de las células. Como la cantidad contenida en el compartimiento extracelular es tan pequeña, los cambios aun muy ligeros de este ion hacia el interior o el exterior de las células pueden producir grandes modificaciones en su concentración extracelular. Tales cambios, en particular en el músculo, que constituyen la reserva más grande de potasio del cuerpo, se encuentran en cierta medida bajo control fisiológico. Por tanto, cuando la concentración extracelular de potasio cambia a causa de modificaciones en su contenido corporal total (p. ej., desequilibrios entre la ingesta y la excreción) o de cambios internos entre

---

<sup>1</sup> No siempre es evidente que un cambio determinado en la concentración de potasio haga que una célula sea excitable en mayor o en menor grado. La despolarización que resulta del potasio extracelular elevado *puede* volver una célula más excitable, pero la despolarización muy poderosa en realidad disminuye la excitabilidad (por inactivación de los canales del sodio de compuerta de voltaje), un fenómeno que se denomina *bloqueo despolarizante*. En los casos en que el potasio extracelular es muy alto, el bloqueo despolarizante en el corazón impide la propagación de la señal eléctrica que causa la contracción sincronizada de este órgano.



los compartimientos intracelular y extracelular secundarios a otros sucesos (p. ej., lesión celular), el potasio entra a las células o sale de ellas y amortigua de manera efectiva la concentración extracelular. Este suceso de momento a momento es lo que protege el LEC contra las grandes variaciones en su contenido de este ion. Factores de primera importancia que participan en estos procesos homeostáticos son la adrenalina y la insulina, hormonas ambas que aumentan la captación de potasio por las células musculares (y algunas otras) al estimular la ATP-asa de Na-K de la membrana plasmática.

Es probable que el efecto de la adrenalina sobre la captación celular de potasio tenga importancia fisiológica máxima durante el ejercicio y los traumatismos. Durante el ejercicio, el potasio sale de las células musculares que están disparando con rapidez potenciales de acción y las células lesionadas lo pierden. En ambos casos esto eleva la concentración extracelular de potasio.<sup>2</sup> Sin embargo, al mismo tiempo el ejercicio o los traumatismos aumentan la secreción suprarrenal de adrenalina, y la estimulación de esta hormona de la captación de potasio por otras células anula en parte su salida de las células que se encuentran en contracción activa o lesionadas.

El aumento de la concentración plasmática de insulina después de una comida es un factor de importancia para que el potasio ingerido y absorbido ingrese al interior de las células en vez de dejarlo acumularse en el LEC. Este nuevo potasio sale después con lentitud de las células entre las comidas para que el cuerpo lo excrete. Más aún, los grandes incrementos en la concentración plasmática de potasio facilitan la secreción de insulina en cualquier momento y la insulina adicional induce una mayor captación de este ion por las células, lo que constituye un mecanismo de retroalimentación negativa que se opone a los incrementos agudos de la concentración plasmática de potasio. En el orden natural de las cosas la insulina estimula también la captación y el metabolismo de la glucosa por las células: ésta es una fuente necesaria de energía para impulsar la acción de la ATP-asa de Na-K encargada del movimiento del potasio hacia el interior de las células.

Otra influencia más sobre la distribución del potasio entre el líquido intracelular y el LEC es la concentración de iones de hidrógeno en este último líquido: el aumento de esta concentración de iones de hidrógeno en el LEC (acidosis; véase cap. 9) suele acompañarse de salida neta de potasio desde las células, en tanto que su disminución en este líquido (alcalosis) causa movimiento neto de potasio hacia ellas. Sucede como si los iones de potasio e hidrógeno se intercambiaran a través de las membranas plasmáticas (es decir, los iones de hidrógeno entran a la célula durante la acidosis y salen de ella durante la alcalosis, y los de potasio hacen justo lo contrario), pero el mecanismo preciso que subyace a estos "intercambios" aún no se dilucida. Sin embargo, a semejanza del efecto de la insulina, es posible que incluya inhibición (acidosis) o activación (alcalosis) de la ATP-asa de Na-K.

## REGULACIÓN RENAL DEL POTASIO

### Revisión general

No debe sorprender que la regulación renal del potasio sea una función bastante compleja. Este ion se filtra con libertad y la mayor parte se resorbe de inmediato en el túbulo

<sup>2</sup> Durante el ejercicio intermitente muy intenso (p. ej., las carreras de arranques para mejorar la capacidad respiratoria, el rendimiento y la buena condición física) el potasio extracelular puede duplicarse con facilidad como resultado de su liberación desde el músculo en ejercicio. Tan pronto como este ejercicio se detiene, el músculo recupera el potasio con prontitud, en alrededor de 1 min. Las concentraciones elevadas de potasio que se alcanzan de manera repentina durante el ejercicio serían peligrosas en extremo sin la influencia de las catecolaminas sobre tejidos sensibles como los del corazón.

proximal. Casi todo el restante se resorbe en el asa de Henle, de modo que, bajo casi todas las condiciones, sólo cerca de 10% de la carga filtrada se presenta a la porción distal de la nefrona (es decir, las regiones que se hallan más allá de la rama gruesa ascendente). Su resorción es continua en los conductos colectores.



En las condiciones de una dieta baja en potasio esta resorción es un proceso dominante, de manera que apenas una fracción pequeña (menos de 5% de la carga filtrada) se excreta. Sin embargo, los conductos colectores también tienen la capacidad de secretar potasio. Cuando la dieta lo contiene en abundancia, el proceso secretor se estimula y la tasa de secreción se torna mucho más alta que la tasa constante de resorción. Como la secreción excede la resorción, el potasio se excreta; en ciertas condiciones la cantidad excretada es en realidad mayor que la carga filtrada. La variable clave regulada durante todo lo anterior es la tasa de secreción por los conductos colectores. Se excretan grandes cantidades de potasio cuando es elevada. En cambio, cuando es baja, la resorción sostenida recupera la mayor parte de potasio y es poco lo que se excreta.

La regulación tubular del potasio se resume en el cuadro 8-1. Como ya se mencionó, con independencia del estado de potasio corporal en un individuo, el túbulo proximal resorbe entre 60 y 80% del potasio filtrado y la rama gruesa ascendente del asa de Henle, cerca de 10 a 20%, lo que deja alrededor de 10% para que pase a la porción distal de la nefrona. Los mecanismos de resorción de potasio en estos dos segmentos son comprensibles si se recuerdan las descripciones previas del transporte de iones. En primer lugar, la resorción en el túbulo proximal se efectúa sobre todo por difusión paracelular y el gradiente de concentración creado para este efecto, como sucede con la urea y el cloruro, es por resorción de agua (es decir, conforme se resorbe agua esto concentra los solutos que se quedan en la luz). En segundo, la resorción en la rama gruesa ascendente del asa de Henle es impulsada principalmente por el multiportador de Na-K-2Cl de la membrana

**Cuadro 8-1.** Resumen del transporte tubular de potasio

Transporte	Dieta normal o alta en potasio	Dieta baja en potasio o deficiencia de éste
Túbulo proximal	Resorción (60 a 80%)	Resorción (55%)
Rama gruesa ascendente	Resorción (5 a 25%)	Resorción (30%)
Túbulo contorneado distal	Secreción	Resorción
Células principales, conducto colector cortical	Secreción sustancial (> 15%)	Poca secreción
Células intercaladas que contienen ATP-asa de H-K, conducto colector cortical	Resorción (10%)	Resorción (10%)
Células que contienen ATP-asa de H-K, conducto colector medular	Resorción (5%)	Resorción (5%)

Los porcentajes se refieren a la carga filtrada de potasio. H, hidrógeno; K, potasio; ATP-asa, trifosfatasa de adenosina.

luminal<sup>3</sup> (véase fig. 6-3) y en parte por difusión paracelular. Como el multiportador requiere la operación de la ATP-asa de Na-K para mantener baja la concentración de sodio citosólico (y como la resorción de agua en el túbulo proximal también depende de la ATP-asa de Na-K), la resorción de potasio depende en última instancia de la resorción de sodio.<sup>4</sup>

¿Qué puede decirse respecto al resto del túbulo (cuadro 8-1)? Los segmentos distales resorben potasio en el individuo que recibe una dieta baja en potasio o que padece deficiencia de este ion por algún otro motivo. El resultado final consiste en que sólo una cantidad muy pequeña de potasio se excreta.

En contraste, en el individuo que recibe una dieta con contenido normal o alto de potasio el túbulo contorneado distal y el conducto colector cortical manifiestan secreción neta de potasio y la cantidad contenida de éste en el túbulo se incrementa de manera notable. Cuanto más grande sean la ingestión de potasio por el individuo o su balance positivo de este ion, mayor será la cantidad de potasio secretada por estos segmentos. El segmento tubular final, el conducto colector medular, sigue resorbiendo potasio. Sin embargo, cuando se secretan grandes cantidades de potasio corriente arriba (contra un gradiente de concentración), la resorción sólo recupera una cantidad pequeña del que ingresa en la luz medular. En consecuencia el resultado global de las diversas contribuciones tubulares en los individuos que ingieren una dieta con cantidades normales o altas de potasio consiste en que la mayor parte del que se excreta la constituye el que el túbulo contorneado distal y el conducto colector cortical secretaron.

Como la contribución (ya sea por resorción o por secreción) del conducto colector cortical es mucho más grande que la del túbulo contorneado distal, sólo se hará referencia a dicha contribución en lo que resta de este capítulo. ¿Cómo es que el conducto colector cortical puede manifestar resorción neta o secreción neta? Recuérdese una vez más que el sistema del conducto colector contiene una mezcla de tipos de células: células principales y células intercaladas.



Las células principales —las mismas que se describieron antes como las encargadas de resorber sodio bajo la regulación de la aldosterona y de resorber agua bajo la regulación de la hormona antidiurética— son las que secretan potasio. En contraste, las células intercaladas —en específico las del tipo A— lo resorben. (Este proceso de resorción también media la secreción tubular simultánea de iones de hidrógeno y se describe en el cap. 9.) Bajo condiciones de ingesta normal o elevada de potasio, la secreción de éste por las células principales es mucho más alta que su resorción por las células intercaladas del tipo A, por lo que el conducto colector cortical manifiesta secreción neta de potasio. Sin embargo, durante la deficiencia de éste las células principales reducen su secreción y de este modo, en equilibrio, ocurre resorción neta.

Con base en lo anterior la regulación renal del potasio puede resumirse mediante la siguiente generalización importante (cuadro 8-1): las diferencias en la excreción de potasio

<sup>3</sup> Como se describió en el capítulo 6, gran parte del potasio que ingresa en el citosol por medio del multiportador luego lo deja al salir por los canales del potasio hacia la luz hasta que se recicla. Esto provee una reserva disponible de potasio para que acompañe al sodio que se mueve sobre el multiportador.

<sup>4</sup> Aunque de manera global las asas de Henle exhiben resorción neta, las que son largas (de las nefronas yuxtamedulares) secretan potasio en la rama delgada descendente; este potasio proviene del intersticio medular. A su vez el potasio intersticial se deriva del que se resorbe en los conductos colectores medulares. De este modo cierta cantidad de potasio recircula de manera análoga a la urea recirculante, como ya se describió.

dentro de los límites fisiológicos ordinarios se deben sobre todo a las diferencias en la cantidad de potasio *secretado* por el conducto colector cortical. Esta variable es la que se controla para regular la excreción urinaria de potasio. Hay poco control homeostático, en el mejor de los casos, sobre la resorción de potasio en cualquier segmento tubular.

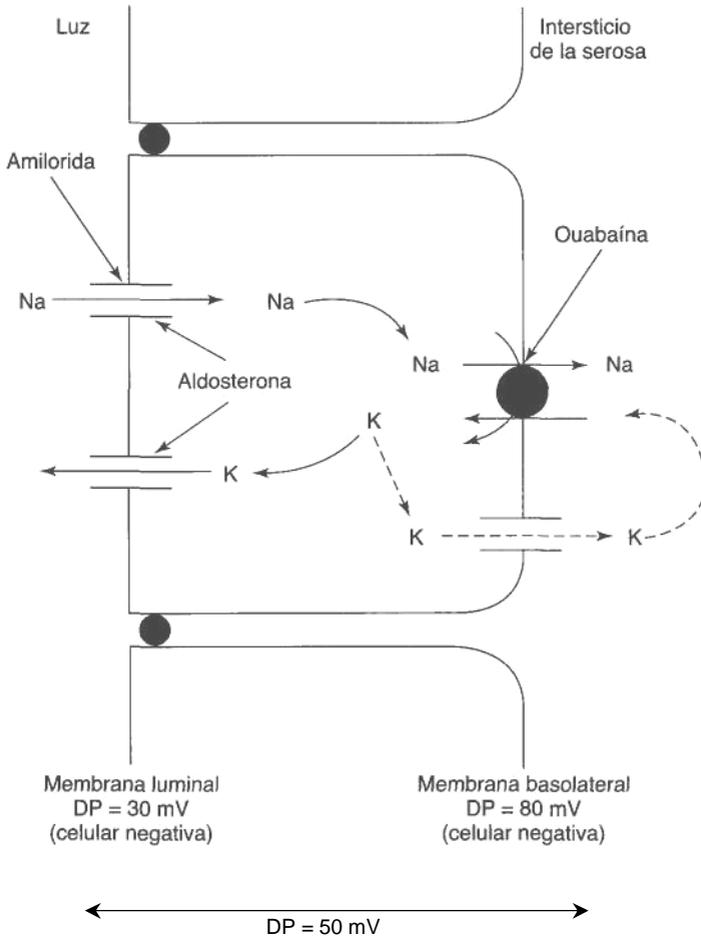
Este proceso de secreción es tan dominante en la determinación de los cambios en la excreción del potasio que, cuando esta última se describe, se tiende a ignorar cualquier contribución de los cambios en el potasio filtrado o en su transporte tubular antes del sistema del conducto colector. No obstante, es necesario señalar que bajo ciertas condiciones la resorción de potasio en el túbulo proximal o en el asa de Henle puede estar disminuida (p. ej., en el síndrome de Bartter, que se debe a pérdida de la mutación de función en el simportador de Na-K-2Cl en la rama gruesa ascendente). Por ello, una gran cantidad del potasio excretado en realidad puede ser potasio filtrado que no se resorbió. El problema de esta clase más frecuente en una situación médica se debe a los diuréticos que inhiben la resorción de sodio por el túbulo proximal o la rama gruesa ascendente del asa de Henle que también inhiben la resorción de potasio en tales sitios. Las razones de la dependencia del sodio de la resorción de potasio en estos segmentos deben estar claras. Es de esperarse que los diuréticos osmóticos interfieran con la resorción de potasio en tales segmentos, lo que es una causa de la notable pérdida urinaria de este ion en los pacientes con diabetes mellitus no controlada que pierden grandes cantidades de glucosa filtrada y no resorbida.

### **Mecanismo de la secreción de potasio en el conducto colector cortical**

Como ya se señaló, las diferencias en la excreción de potasio más allá de los límites fisiológicos ordinarios se deben sobre todo a diferencias en las cantidades de potasio *secretado* por las células principales del conducto colector cortical. La figura 8-1 resume la vía para la secreción de potasio por estas células. Esta secreción comprende transporte activo de potasio al interior de la célula a través de la membrana basolateral y salida pasiva de éste a través de la membrana luminal. El suceso crítico es el transporte activo de potasio del líquido intersticial a través de la membrana basolateral al interior de la célula. Esta etapa del transporte activo, mediada por las bombas de ATP-asa de Na-K, introduce potasio de manera continua en estas células. El ion debe fugarse de nuevo hacia el intersticio o secretarse hacia la luz. En el último caso lo hace por los numerosos canales de potasio luminales que se encuentran en este segmento tubular. Las células principales expresan también simportadores de K-Cl en sus membranas luminales y parte del potasio pasa hacia la luz por esta vía.

### **Control homeostático de la secreción de potasio por el conducto colector cortical**

¿Cómo se regula la secreción de potasio por las células principales del conducto colector cortical para lograr la homeostasis de su contenido corporal? Lo que se sabe en la actualidad acerca de la homeostasis del potasio sugiere que existen tres factores de importancia fundamental: 1) concentración de potasio en la sangre perfundida al riñón, 2) concentraciones plasmáticas de aldosterona y 3) liberación de sodio hacia la parte distal de la nefrona. Cuando se ingiere una gran cantidad de potasio, las células de todo el cuerpo (en particular las musculares) captan la mayor parte con rapidez. Es probable que esto se deba al aumento de la actividad de la ATP-asa de Na-K (después de todo, un sustrato para la ATP-asa de Na-K es el potasio, de modo que el incremento de las concentraciones



**Figura 8—1.** Modelo de secreción transcelular de potasio por las células principales del conducto colector cortical. (Aunque no se indica aquí, se produce un efecto sobre la ATP-asa de Na-K si las concentraciones de aldosterona se mantienen elevadas durante un periodo suficiente [días a semanas].) El potasio ingresa activamente en la célula por acción de las bombas de ATP-asa de Na-K de la membrana basolateral y luego se difunde a través de las membranas luminales por los canales del potasio (ROMK). Obsérvese que también ocurre cierta difusión de potasio en sentido retrógrado a través de canales de la membrana basolateral desde la célula hacia el líquido intersticial; éste es potasio "desperdiciado" en lo que se refiere a su secreción. Sin embargo, la cantidad es pequeña en comparación con la que se mueve a través de los canales del potasio de la membrana luminal debido a las diferencias en los potenciales eléctricos a través de las dos membranas y el número mucho más pequeño de canales del potasio en la membrana basolateral. Tanto la resorción de sodio como la secreción de potasio por estas células están reguladas por la aldosterona. ATP, trifosfato de adenosina; DP, difusión del potasio.

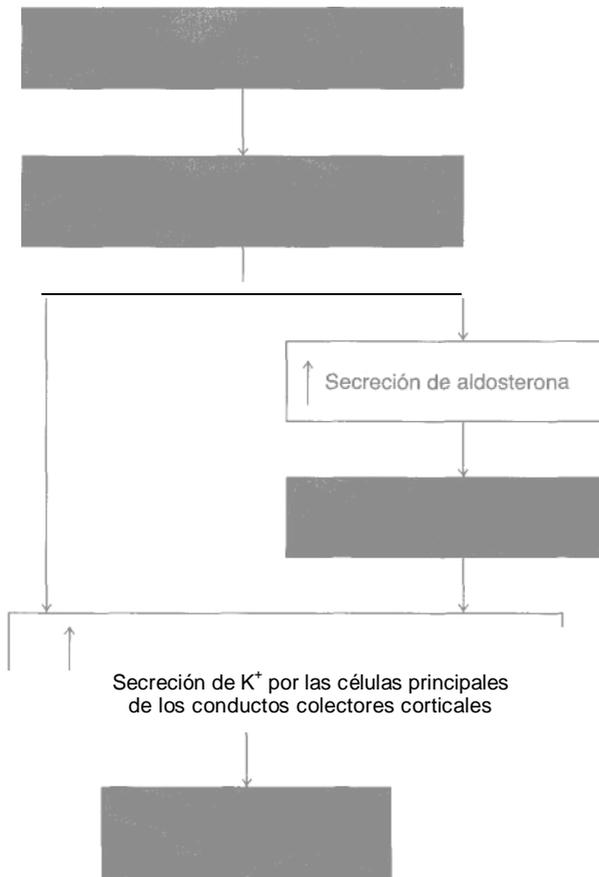
sanguíneas de este ion debe promover el aumento de su actividad; es decir, la elevación de la captación de potasio por las células). Las células principales del conducto colector cortical no son la excepción. Contienen una isoforma de la ATP-asa de Na-K que muestra sensibilidad especial a los incrementos de la concentración de potasio en los capilares peritubulares y aumenta su captación cuando la ATP-asa de Na-K basolateral se activa. El incremento resultante de la concentración intracelular de potasio fomenta el gradiente de concentración para el paso de este ion hacia la luz.<sup>5</sup>

Sin embargo, el potasio que se acumula dentro de las células principales no siempre promueve en forma poderosa su secreción. Las vías de la membrana apical (fig. 8-1) que permiten que el potasio salga de la célula deben abrirse. Ésta es la función del segundo factor importante que influye en la secreción de potasio por las células principales, la hormona aldosterona, que además de estimular la resorción de sodio por estas células (cap. 7) al mismo tiempo incrementa la secreción de potasio al activar los canales apicales de potasio en las células principales (llamados ROMK porque fueron los primeros canales de K aislados de la porción externa de la médula renal [en inglés *renal outer medulla*], pero ahora se describen también isoformas en otras partes del riñón). Además, la aldosterona estimula la actividad de las bombas de ATP-asa de Na-K de la membrana basolateral. Este último efecto incrementa de modo adicional el transporte basolateral de potasio hacia el interior de la célula (por encima del impulsado por el incremento de su concentración plasmática), de aquí la concentración intracelular creciente de potasio y el gradiente para su paso hacia la luz.

La vía de señalamiento por la que los cambios de concentración plasmática de potasio producen modificaciones en los niveles circulantes de aldosterona es mucho más directa que los mecanismos por los que los cambios en el volumen plasmático controlan la producción de aldosterona. Las reacciones al volumen plasmático, como se describió en el capítulo 7, comprenden el sistema de renina y angiotensina, que estimula la corteza suprarrenal; sin embargo, las células secretoras de aldosterona de la corteza suprarrenal también son sensibles a la concentración de potasio del LEC que las baña (fig. 8-2). La ingesta incrementada de potasio conduce a aumento de su concentración extracelular, que a su vez estimula de manera directa la producción de aldosterona por la corteza suprarrenal. El incremento resultante de la concentración plasmática de aldosterona estimula los canales de potasio en las células principales.

La aldosterona desempeña una función adicional en la secreción de potasio. Aunque podría considerarse que la estimulación de la ATP-asa de Na-K y la de los canales de potasio en las células principales deben bastar para promover su secreción, también es importante un tercer factor: la liberación de sodio hacia el conducto colector cortical. Recuérdate por lo señalado en el capítulo 7 que la aldosterona incrementa la actividad de cierto número de canales de sodio de la membrana luminal. Las células principales captan sodio a través de estos canales en la membrana luminal y lo bombean hacia el intersticio cortical mediante la ATP-asa de Na-K. La secreción de potasio depende por completo de este proceso, en especial porque el potasio no puede captarse a menos que la ATP-asa de Na-K bombee sodio al exterior de la célula. Al incrementarse la liberación de sodio hacia el conducto colector cortical, una cantidad mayor de este ion ingresa a

<sup>5</sup> Aún no se esclarece si la captación variable por las células principales es un efecto directo de la concentración de potasio a nivel basolateral o resultado de un proceso de señalamiento no identificado.



**Figura 8-2.** Vías por las que la ingesta incrementada de potasio induce aumento de su excreción cuando su secreción por las células principales del conducto colector cortical se eleva.

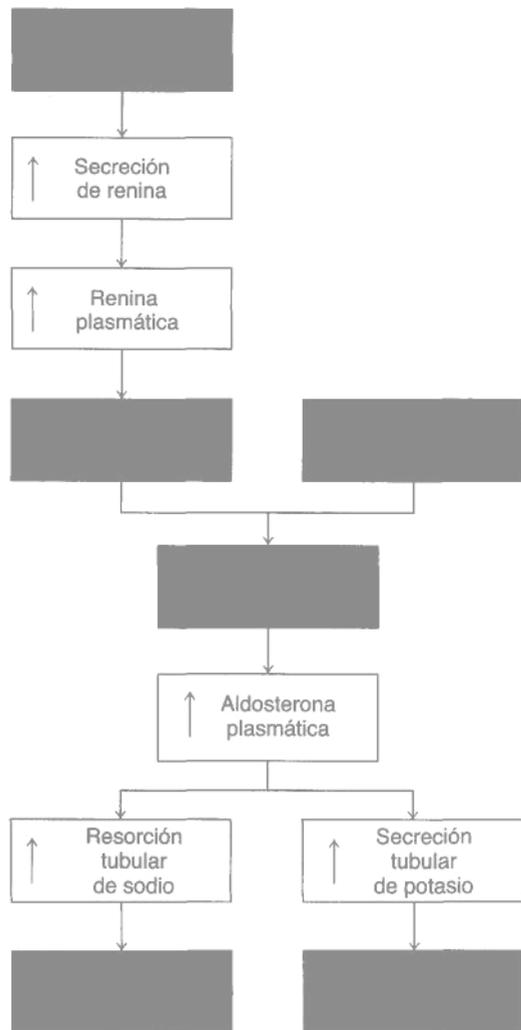
las células principales y se secreta más potasio.<sup>6</sup> En cierto grado, las células principales intercambian un catión por otro al desplazar el sodio luminal hacia el interior de la célula y reemplazarlo con potasio celular que sale hacia la luz.

En contraste con lo señalado en relación con el exceso de potasio corporal total, la concentración de potasio extracelular que está por debajo de lo normal tiende a invertir todos los procesos antes descritos. Esto es, la dieta baja en potasio o el equilibrio negativo de este ion (p. ej., a causa de diarrea) disminuyen la concentración de potasio en el intersticio fuera de las células principales y reduce la entrada de éste impulsada por la ATP-asa de Na-K en las células mencionadas. Asimismo, la disminución del potasio disminuye la producción de aldosterona, lo que reduce la permeabilidad de la membrana

<sup>6</sup> Otra influencia de la liberación de sodio es el efecto que produce sobre el potencial de la membrana apical. La concentración elevada de sodio en la luz tiende a despolarizar la membrana apical y esto incrementa la fuerza impulsora pasiva para la secreción de potasio.

apical de las células principales al potasio y el sodio, y de esta manera vuelve menor la secreción tubular de potasio. Se excreta menos potasio que el usual en la orina, lo que ayuda a preservar su concentración extracelular normal.

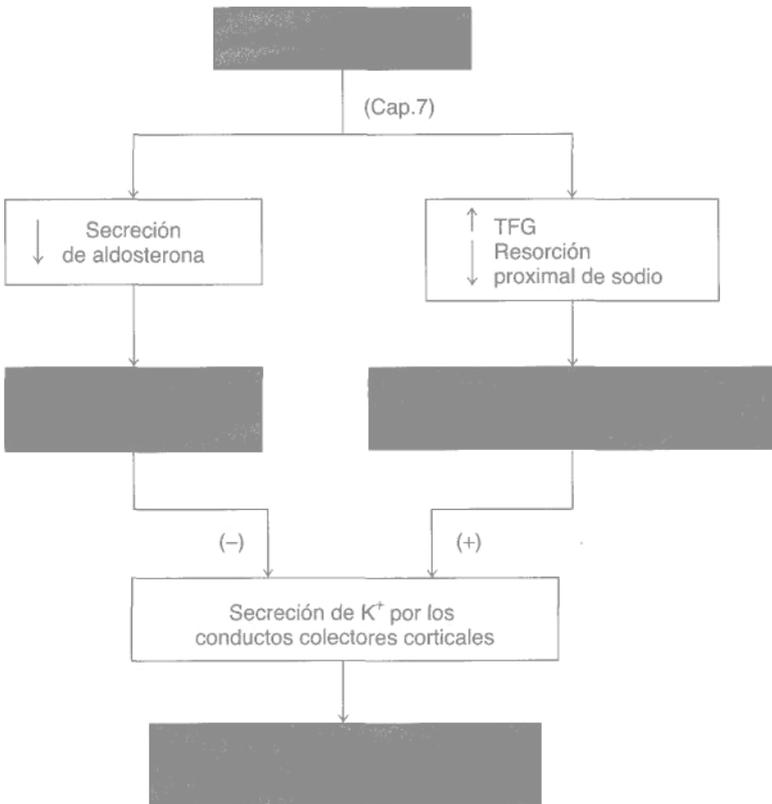
Los ejemplos empleados aquí se relacionan con cambios en la ingesta dietética de potasio. Sin embargo, debe insistirse en que cuando el equilibrio del potasio corporal total se trastorna a causa de cambios primarios en su *excreción* (p. ej., en la diarrea grave), operan los mismos mecanismos que se describieron para controlar su secreción en el conducto colector cortical y estos cambios ayudan a restablecer el equilibrio del potasio. Por tanto, la deficiencia de potasio secundaria a diarrea tiende a inhibir la secreción de aldosterona y en consecuencia la excreción de este ion. (La frase "tiende a inhibir" destaca el hecho de que, como ya se observó, el potasio no es el principal regulador de la secreción de aldosterona; fig. 8-3.) Debe ser evidente que surgirá un conflicto si reducciones



**Figura 8-3.** Resumen del control de la aldosterona por el volumen plasmático y la concentración plasmática de potasio, y efectos de la aldosterona sobre la regulación renal de sodio y potasio. La aldosterona ejerce también un tercer efecto sobre el túbulo: estimula la secreción tubular de iones de hidrógeno, como se describe en el capítulo 9.

o incrementos tanto en el potasio como en el volumen plasmáticos ocurren de manera simultánea, porque estos dos cambios impulsan la producción de aldosterona en direcciones opuestas. Que la aldosterona aumente o disminuya en estas situaciones depende de las magnitudes relativas de los factores propiciadores oponentes. En general, los cambios en el equilibrio de sodio y la presión arterial tienen efectos de mayor magnitud sobre la secreción de aldosterona que los cambios equivalentes en el equilibrio de potasio.

Esto plantea un problema potencial para la homeostasis del potasio: si la secreción de aldosterona se modifica mediante el sistema de renina y angiotensina a causa de trastornos del equilibrio de sodio, ¿la modificación de la aldosterona plasmática producirá un desequilibrio del potasio corporal al inducir cambios inapropiados de su secreción? En la mayor parte de las situaciones fisiológicas la respuesta es no. Considérese el ejemplo que sigue (fig. 8-4). Una persona que ingiere una dieta alta en sodio tiene una concentración plasmática baja de aldosterona secundaria a presión arterial elevada y disminución de la secreción de renina, y la aldosterona reducida tenderá a disminuir la secreción de potasio.



**Figura 8-4.** La dieta alta en sodio reduce la aldosterona plasmática (mediante el sistema de renina y angiotensina) pero aumenta en forma simultánea la liberación de este ion hacia el conducto colector cortical. Estos factores ejercen efectos opuestos sobre la secreción de potasio por las células principales del conducto colector cortical, de modo que ocurre poco cambio. TFG, tasa de filtración glomerular.

Sin embargo, al mismo tiempo la persona que recibe una dieta alta en sodio experimentará tanto un aumento de la filtración glomerular como una reducción de la resorción proximal de sodio (a causa de las reducciones de presión hidráulica intersticial renal, angiotensina II y estimulación simpática renal; cap. 7), lo que produce un aumento de la liberación de líquido hacia los segmentos tubulares más distales. El incremento del flujo de líquido por el conducto colector cortical tiende a aumentar la secreción de potasio. El resultado neto consiste en que los efectos de la aldosterona baja sobre la secreción de potasio y la liberación aumentada de líquido en esencia se contrabilanean entre sí, la secreción de potasio cambia poco, si acaso, y por tanto ocurre excreción. Es así como la disminución de la aldosterona causada por aumento de la ingesta de sodio puede incrementar la excreción de este último sin producir retención importante de potasio.

¿Por qué debe el aumento del flujo incrementar la secreción de potasio? El aumento de la secreción de potasio inducido por el flujo depende de que el desplazamiento del potasio a través de la membrana apical de las células principales se efectúe por un canal de iones. Gradientes de concentración (y de potencial) impulsan el movimiento de iones por los canales. El incremento del flujo luminal previene la acumulación de potasio y mantiene una concentración luminal muy baja de éste, lo que promueve su secreción. La misma explicación pero a la inversa se aplica a los individuos con deficiencia de sodio y a los que experimentan insuficiencia cardíaca congestiva u otras enfermedades relacionadas con hiperaldosteronismo secundario. Estas personas tienen elevada la aldosterona, que tenderá a incrementar la secreción de potasio, pero a la vez liberación baja de líquido hacia el conducto colector cortical, lo que tenderá a reducir la secreción de este ion. El efecto neto es una secreción y una excreción de potasio hasta cierto punto sin cambios.

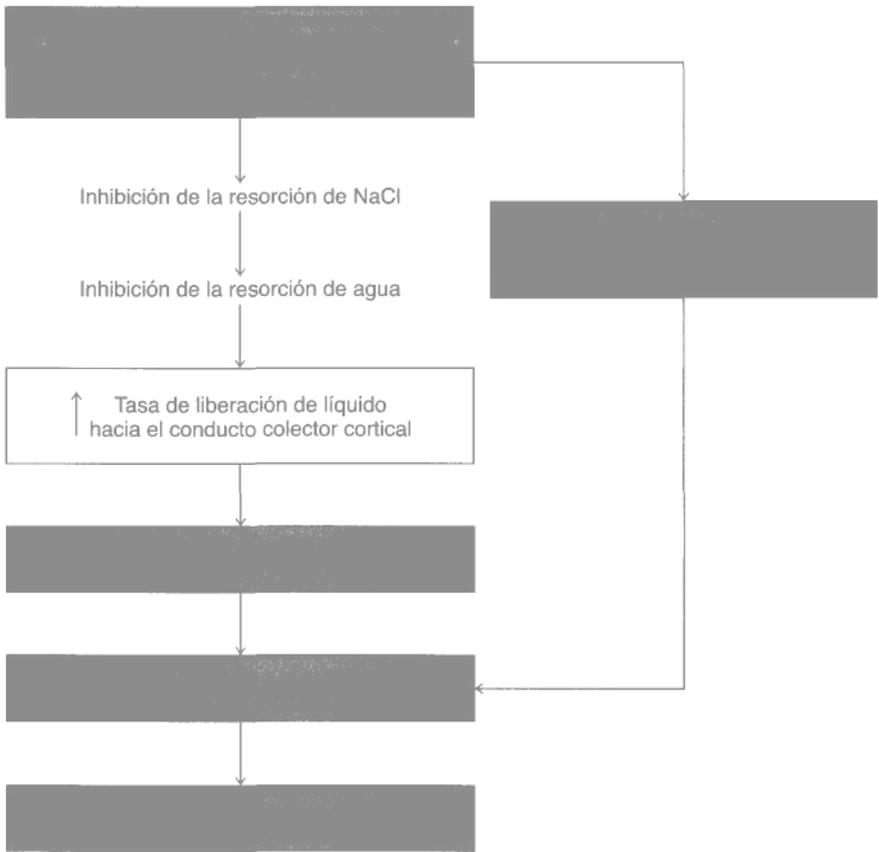
En resumen, los cambios en la secreción de aldosterona en cualquier dirección secundarios a las modificaciones del equilibrio de sodio no suelen producir trastornos importantes del equilibrio de potasio. Esto se debe a que los cambios en el equilibrio de sodio que inducen modificaciones de la aldosterona suelen acompañarse de cambios del *flujo* a través del conducto colector cortical, lo que contrarresta el efecto de las alteraciones de la aldosterona sobre la secreción de potasio.

### Efectos de los diuréticos

Los diuréticos son agentes que incrementan el volumen de orina y reducen el de LEC. La mayor parte de los diuréticos, aunque eficaces en la tarea para la que se diseñaron de incrementar la excreción de agua y sodio, tienen como efecto adverso aumentar la excreción renal de potasio. Por lo general la excreción de potasio está incrementada en los individuos que se someten a diuresis osmótica (filtración alta de solutos que no se resorben) o a tratamiento con diuréticos que bloquean la resorción de sodio en el túbulo proximal, el asa de Henle o el túbulo contorneado distal (es decir, bloquean la resorción de sodio corriente arriba desde las células principales). La pérdida de potasio puede producir deficiencia grave de este ion.

La excreción incrementada de potasio se debe en parte a que, como se señaló antes, su resorción en el túbulo proximal y el asa de Henle se vincula con la resorción de sodio. Por ello los diuréticos que actúan sobre estos sitios inhiben no sólo la resorción de sodio sino también la de potasio. Sin embargo, la *mayor parte* de la excreción incrementada de potasio no se debe a esta disminución de la resorción, sino más bien a incremento de la *secreción* de potasio por el conducto colector cortical. En todos estos estados de diuresis la liberación de sodio y el volumen del líquido que fluye hacia el conducto colector por unidad de tiempo están incrementados a causa de la inhibición a contracorriente (corriente arriba) de la resorción de sodio





**Figura 8-5.** Vía por la que los fármacos que afectan el túbulo proximal, el asa de Henle o el túbulo contorneado distal producen deficiencia de potasio. La disminución de la resorción de potasio es un factor menos importante para la ocurrencia de aumento de su excreción que para el incremento de la secreción por las células principales de los conductos colectores corticales.

y agua. Es este aumento del flujo y de la descarga de sodio lo que impulsa el incremento de la secreción de potasio y, en consecuencia, su secreción (fig. 8-5).

Para reforzar este punto aún más intégrese esta información con lo que se sabe acerca de la acción de la aldosterona. La aldosterona elevada en individuos que padecen insuficiencia cardíaca u otras enfermedades relacionadas con hiperaldosteronismo secundario no suele producir hipersecreción de potasio porque estos pacientes experimentan de manera simultánea liberación baja de líquido hacia el conducto colector cortical. Sin embargo, ¿qué ocurre cuando estas personas se tratan con diuréticos para que eliminen el sodio y el agua que retuvieron? Los diuréticos incrementan la liberación de líquido hacia los conductos colectores corticales y en esos momentos los pacientes tienen elevados tanto la aldosterona como el flujo hacia el conducto colector cortical. Esta combinación tiende a producir incrementos notables de la secreción y la excreción de potasio. Para prevenir la ocurrencia de esta combinación pueden prescribirse fármacos que bloquean las acciones renales de la aldosterona; estos fármacos son diuréticos débiles porque

bloquean la estimulación de la resorción de sodio por la aldosterona (con una pequeña resorción acompañante de agua). Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con otros diuréticos, éstos "ahorran potasio" porque al mismo tiempo bloquean la estimulación por la aldosterona de los canales de potasio que promueven la secreción de éste. Los diuréticos "ahorradores de potasio" de otras clases bloquean los canales del sodio en las células principales del conducto colector cortical; esto previene la entrada de sodio desde la luz hacia la célula, impide con eficacia que las bombas de ATP-asa de Na-K de la membrana basolateral transporten sodio o potasio y bloquea el intercambio apical de los iones de uno por los del otro. Bloquear la absorción de sodio corriente arriba desde el conducto colector cortical incrementa la secreción de potasio; sin embargo, bloquear la resorción de sodio *en el conducto colector cortical* no lo hace.

### **Efectos de los cambios del estado acidobásico sobre la excreción de potasio**

Los trastornos acidobásicos primarios son causas mayores de desequilibrios de potasio (y, como se describirá en el cap. 9, los desequilibrios del potasio corporal pueden perturbar el estado acidobásico del cuerpo). La descripción de estos tópicos está plagada de dificultades porque tales efectos no se observan de manera sostenida. No obstante, la existencia de un pH plasmático elevado (alcalosis) a menudo (es decir, con frecuencia pero no siempre) se relaciona con hipopotasemia (concentración plasmática de potasio baja). En forma semejante el pH plasmático bajo (acidosis) suele acompañarse de hiperpotasemia. Que estas relaciones entre el equilibrio acidobásico y la concentración de potasio en un paciente determinado realmente se observen depende de muchos factores, inclusive la causa del desequilibrio acidobásico.

Los motivos identificados de los efectos del estado acidobásico sobre el potasio son dos. Primero, las elevaciones y los descensos de la concentración extracelular de iones de hidrógeno producen de hecho un intercambio de estos iones con cationes celulares, el más importante de ellos el potasio. Durante un estado alcalótico, por ejemplo, la concentración extracelular baja de iones de hidrógeno induce la salida de estos iones que en condiciones normales se encuentran enlazados con amortiguadores citosólicos. La pérdida de estos cationes se equilibra por la captación de otros, en este caso de potasio. Por tanto, la alcalosis (durante la que los iones de hidrógeno dejan las células tisulares para reemplazar los perdidos desde el LEC) induce a las células para que capten potasio, lo que ocasiona hipopotasemia. A la inversa: el pH bajo (con captación celular concomitante de iones de hidrógeno) suele producir pérdida celular de potasio, con hiperpotasemia subsecuente. Segundo, se produce un efecto del pH intracelular sobre la ATP-asa de Na-K celular y la actividad de los canales del potasio. El pH intracelular bajo inhibe las bombas de todas partes y permite que escape potasio de las células (en particular las musculares), con lo que la concentración plasmática de este ion se eleva. De ordinario, este aumento estimularía la captación de potasio por la ATP-asa de Na-K de las células principales, pero el pH intracelular bajo inhibe también tanto la bomba como los canales del potasio de la membrana luminal. Por este motivo las células principales reaccionan de manera inapropiada y no secretan con eficacia el exceso de potasio plasmático (*retención paradójica de potasio*). El pH intracelular elevado invierte estos efectos y libera esta inhibición (lo que estimula con eficacia la bomba y los canales de potasio). La alcalosis promueve la pérdida de potasio y contribuye a la producción de hipopotasemia. En consecuencia, el paciente que sufre alcalosis (inducida, p. ej., por vómitos) manifestará aumento de la excreción urinaria de potasio nada más como resultado de la alcalosis y por tanto se torna deficiente en potasio.

En contraste, la acidosis *puede* causar retención de potasio. Sin embargo, este fenómeno se observa con menos frecuencia que la pérdida de potasio que acompaña a la alcalosis. Debe insistirse una vez más en que, aunque la alcalosis suele relacionarse con hipopotasemia y la acidosis con hiperpotasemia, éste no es siempre el caso.

## CONCEPTOS CLAVE

---



Sólo una pequeña fracción del potasio corporal es extracelular y la concentración extra-celular no siempre es un buen indicador del estado corporal total de potasio.



A corto plazo, la captación y la liberación de potasio por las células tisulares previenen los grandes cambios en las concentraciones extracelulares de este ion.



La regulación renal global se efectúa mediante la resorción de casi todo el potasio filtrado seguida por la secreción de una cantidad de éste que conserva el equilibrio entre la ingesta y la excreción.



Las células principales del conducto colector cortical son de manera sobresaliente las que modifican las tasas de secreción de potasio.



La secreción de potasio (y por tanto su excreción) se incrementa con la liberación elevada de sodio hacia la porción distal de la nefrona, en particular cuando el fenómeno se debe a diuréticos que actúan corriente arriba (contra el gradiente de concentración).



## PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 8-1. El control de la excreción de potasio se logra principalmente mediante la regulación de la tasa de:
  - A. Filtración de potasio
  - B. Resorción de potasio
  - C. Secreción de potasio
- 8-2. Cuando se ingiere una dieta alta en potasio o sodio, ¿es posible excretar más potasio o más sodio en la orina que el que se filtra?
- 8-3. Indique si es verdadera o falsa cada una de las afirmaciones que siguen.
  - A. En el túbulo proximal, la vía principal de resorción tanto de sodio como de potasio es paracelular.
  - B. En la rama gruesa ascendente, la vía principal de resorción tanto de sodio como de potasio es el multiportador Na-K-2Cl.
  - C. En la rama gruesa ascendente se absorben cantidades iguales de sodio y potasio.

- 8-4. *La presencia de cantidades elevadas de un soluto no resorbido (p. ej., glucosa) en el túbulo proximal inhibe la resorción de potasio en el túbulo proximal. ¿Verdadero o falso?*
- 8-5. *La presencia de cantidades elevadas de un soluto no resorbido (p. ej., glucosa) en el túbulo colector inhibe la secreción de potasio. ¿Verdadero o falso?*
- 8-6. *Un paciente tiene un tumor de la glándula suprarrenal que secreta grandes cantidades de aldosterona (hiperaldosteronismo primario). ¿Su tasa de excreción de potasio es normal, elevada o baja?*
- 8-7. *Un individuo que padece insuficiencia cardíaca congestiva grave secreta grandes cantidades de aldosterona. ¿Su tasa de excreción de potasio es normal, elevada o baja?*

# Regulación del equilibrio de iones de hidrógeno

9

## OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende la interrelación entre: 1) ingreso y egreso de ácidos y bases, 2) regulación de amortiguadores plasmáticos y 3) valor del pH plasmático:*

- ▶ Señala las fuentes principales de las que provienen los ácidos y las bases fijos que ingresan al cuerpo, incluidos los procesos metabólicos y las actividades del tubo digestivo.
- ▶ Describe la causa por la que ciertas concentraciones de dióxido de carbono afectan la concentración de iones de hidrógeno y diferencia la entrada de dióxido de carbono (ácido volátil) de la de ácidos fijos.
- ▶ Desarrolla la ecuación de Henderson-Hasselbalch del sistema amortiguador de dióxido de carbono y bicarbonato.
- ▶ Explica el motivo por el que las concentraciones corporales de bicarbonato suelen afectarse con la entrada de ácidos y bases fijos.
- ▶ Explica el motivo por el que las concentraciones corporales de dióxido de carbono no suelen alterarse con la entrada de ácidos y bases fijos.
- ▶ Explica la razón por la que algunos líquidos que tienen pH bajo alcalinizan la sangre después que se metabolizan.

*El estudiante comprende la regulación renal general de ácidos y bases:*

- ▶ Describe la resorción del bicarbonato filtrado por el túbulo proximal, incluida la función de la anhidrasa carbónica y de los antiportadores de Na-H de la membrana apical.
- ▶ Describe la manera en que el bicarbonato se excreta en respuesta a una sobrecarga alcalina.

*El estudiante comprende la forma en que los riñones reaccionan a una carga ácida:*

- ▶ Describe el modo en que se relacionan la excreción de ácido y la generación de nuevo bicarbonato.
- ▶ Define el concepto de acidez urinaria titulable.
- ▶ Describe en qué forma la titulación de los amortiguadores filtrados es una manera de excretar ácido.
- ▶ Describe de qué modo la conversión de glutamina en amonio y la excreción subsecuente de éste son equivalentes a la excreción de ácido.
- ▶ Explica cómo se relaciona la excreción total de ácido con la acidez titulable y la excreción de amonio.

*El estudiante comprende la naturaleza de los trastornos acidobásicos y el significado de la compensación:*

- ▶ Define las cuatro categorías de trastornos acidobásicos primarios.
- ▶ Define el significado de compensación.
- ▶ Describe la reacción renal a los trastornos acidobásicos respiratorios.
- ▶ Describe la reacción respiratoria a los cambios del pH arterial.
- ▶ Identifica los problemas extrarrenales que pueden ocasionar que los riñones generen alcalosis metabólica.

## GUÍAS DE REFERENCIA PARA EL ESTUDIO DE LA BIOLOGÍA ACIDOBÁSICA

El tópico de la fisiología acidobásica ha sido un dolor de cabeza para los estudiantes por generaciones. La comprensión de la fisiología acidobásica se facilita en gran medida si se tienen en mente varios principios fundamentales (descritos más adelante) y sus complejidades se consideran siempre con base en ellos.

La esencia de la fisiología acidobásica es la operación de dos grupos de procesos. En el primero esta operación consiste en que la entrada y la salida de ácidos y bases del cuerpo obedecen a los mismos principios de equilibrio que se utilizan en muchos otros aspectos de la función renal. El segundo es la regulación de los componentes del sistema amortiguador fisiológico principal, el dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) y el bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). En este sistema amortiguador la concentración de iones de hidrógeno (o pH) está determinada por la razón de las concentraciones sanguíneas de ácido carbónico, ácido débil producido a partir de  $\text{CO}_2$  y agua, y bicarbonato, base conjugada del ácido carbónico. El equilibrio entre la ingesta y la excreción corporales totales de ácidos y bases y la regulación de las concentraciones de amortiguadores fisiológicos se vinculan de manera íntima, pero es fácil perder de vista una perspectiva cuando se observan los aspectos de la otra.

### Guía de referencia 1: ácidos y bases obedecen el principio del equilibrio



Los ácidos y las bases se sujetan a las mismas limitaciones de equilibrio de ingreso y egreso que otras sustancias (p. ej., sodio, urea y agua). Cada día los procesos fisiológicos añaden ácidos y bases a los líquidos corporales, con lo que tienden a incrementar o disminuir la concentración de iones de hidrógeno (es decir, a modificar el pH). Cada día los riñones normales excretan ácidos y bases para igualar con exactitud las cantidades que ingresaron y de esta manera conservan el cuerpo en equilibrio ácido-básico. A pesar de los aspectos intrincados de tal estado acidobásico, el principio básico del equilibrio prevalece siempre. Un motivo para insistir en este concepto consiste en que, a diferencia de sustancias como el sodio, las vías para la entrada de ácidos o bases son múltiples, inclusive: 1) nueva generación de estas dos clases de sustancias a partir del metabolismo, 2) actividades del tubo digestivo que añaden ácidos o bases y 3) procesamiento de los alimentos ingeridos, que también agrega ácidos o bases. El metabolismo de las grasas y el glucógeno almacenados, de acuerdo con las vías por las que este fenómeno se produce, también puede añadir ácidos. Asimismo, desde luego, los riñones son factores en el mantenimiento global del equilibrio de los iones de hidrógeno.

Otro motivo para insistir en el concepto de equilibrio es evitar una creencia errónea respecto a los *trastornos* acidobásicos, situaciones en las que ocurren un ingreso o un egreso en extremo excesivos de ácidos o en las que el pH plasmático es anormal (p. ej., cetoacidosis diabética). Aunque en ocasiones el cuerpo se halla *transitoriamente* fuera de equilibrio en cuanto a ácidos y bases (justo como a veces lo está con respecto a otras muchas sustancias), los trastornos acidobásicos no indican que el desequilibrio *es persistente*. En la acidosis metabólica prolongada, por ejemplo, puede haber un gran ingreso de ácido y una excreción de éste de la misma magnitud exacta. Nunca se plantea una situación en la que ingresen ácidos o bases al cuerpo durante un tiempo prolongado sin que se equilibren con un egreso equivalente. Sin embargo, encontrarse en equilibrio acidobásico (es decir, el mismo ingreso y egreso de ácidos) no siempre implica que el estado químico del cuerpo no cambia. Como sucede con el equilibrio del sodio, la resorción excesiva persistente de este ion no incrementa de manera constante e indefinida su contenido corporal total. Más bien, se estimulan otros factores para reestabilizar el sodio en equilibrio, pero el nuevo estado

de equilibrio sólo se alcanza al precio de la elevación de la presión arterial. La entrada y la salida de iones de hidrógeno pueden ser iguales (estar en equilibrio) durante los trastornos metabólicos que producen exceso de ácidos, pero el equilibrio se logra sólo después de un cambio importante en el pH sanguíneo o la concentración de bicarbonato en la sangre.

## Guía de referencia 2: los líquidos corporales se amortiguan

El amortiguador más importante del cuerpo es el sistema de  $\text{CO}_2$  y bicarbonato. Considérese lo que ocurriría si las personas no tuvieran amortiguadores. Si se añadiera un ácido fuerte (p. ej., ácido clorhídrico) a agua carente de amortiguadores, la concentración de protones en ella sería igual a la concentración del ácido. Si en el cuerpo de un individuo hubiera 10 mmol/L de ácido, se tendrían 10 mmol/L de protones (es decir, su sangre estaría a pH 2). Sin embargo, un sistema amortiguado contiene ácidos débiles, que sólo se disocian de manera parcial, y las bases conjugadas de esos ácidos débiles. En tal sistema la concentración acuosa libre de protones es apenas una fracción trivial de la concentración del ácido y se determina mediante la *proporción* del ácido con su base conjugada. La simple química de la acción de masas (ecuación 9-1) describe la forma en que un ácido débil se disocia en su base conjugada y en su ion hidrógeno libre y de qué manera, en el estado de equilibrio, la *relación* entre la base conjugada con el ácido débil determina la concentración de los iones de hidrógeno libre (ecuación 9-2) o mediante la forma más familiar de pH (ecuación de Henderson-Hasselbalch) en la ecuación 9-3.

Un sistema amortiguado previene los grandes cambios en el pH tras la adición o la pérdida de protones de fuentes externas. Con la añadidura de iones de hidrógeno de un origen independiente (p. ej., alimentos), la mayor parte de los nuevos iones de hidrógeno se fija a las bases conjugadas existentes en los líquidos corporales; sólo una pequeña fracción de los iones de hidrógeno que se agregaron permanece libre. Asimismo, tras la remoción de los iones de hidrógeno libres (p. ej., por adición de una base fuerte), los iones de hidrógeno se liberan desde los ácidos débiles existentes y por tanto restituyen la mayor parte de los que se eliminaron. Las acciones de un sistema amortiguador llevan la concentración de iones de hidrógeno libres, y por tanto el pH, cerca de su valor original.

Los sistemas amortiguadores no poseen una capacidad infinita para mantener la concentración de iones de hidrógeno a un valor constante porque se consume amortiguador en la reacción. Sin embargo, embotan el cambio en el pH y dan tiempo a los riñones para alterar su excreción y restaurar el equilibrio, de modo que la excreción iguala de nuevo al ingreso.



$$[\text{H}] = K [\text{ácido}]/[\text{base}] \quad (9-2)$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log[\text{base}/\text{ácido}] \quad (9-3)$$



¿Cuáles son los sistemas amortiguadores del cuerpo? En términos simples hay amortiguadores en el líquido extracelular, el líquido intracelular (el citosol de las diversas células del cuerpo) y la matriz del hueso, y todos estos sistemas se comunican entre sí.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Además del crucial sistema de dióxido de carbono y bicarbonato, el LEC contiene otros diversos amortiguadores que actúan en paralelo; la albúmina y otras proteínas plasmáticas tienen la mayor capacidad. Los amortiguadores del LEC reaccionan esencialmente de manera instantánea a una carga de ácido o de base. El líquido intracelular también contiene amortiguadores, más que el LEC, consistentes en diversas proteínas y fosfatos intracelulares que amortiguan las cargas de ácidos y bases en una escala de tiempo de horas. La hemoglobina de los eritrocitos es un componente clave, junto con la enorme cantidad de proteínas del músculo esquelético. Asimismo la amortiguación por el hueso es significativa (y bastante complicada) en una escala de tiempo aun más lenta.

Como se mencionó antes, el sistema amortiguador fisiológico más importante en términos cuantitativos es el de  $\text{CO}_2$  y bicarbonato. Las características particulares de este sistema lo hacen muy distinto de los otros sistemas amortiguadores. Para comprender la regulación fisiológica del pH sistémico es indispensable que estas diferencias se entiendan. Primera, el dióxido de carbono no es un ácido por sí mismo (no tiene la capacidad particular de donar un ion de hidrógeno), pero reacciona con agua para formar ácido carbónico, y este ácido, como cualquier ácido débil, se disocia parcialmente en un ion de hidrógeno y una base conjugada (bicarbonato), como se describe en la ecuación 9-4. Estos componentes se encuentran en equilibrio la mayor parte del tiempo.

La concentración de ácido carbónico en la sangre humana es minúscula (unos 3  $\text{xmol/L}$ ) y a primera vista parece que este sistema tiene poca capacidad amortiguadora efectiva. Sin embargo, la provisión de  $\text{CO}_2$  es infinita en realidad, de modo que cualquier cantidad de ácido carbónico que se consume en una reacción se restituye por nueva generación a partir del  $\text{CO}_2$  existente.



La reacción del ácido carbónico en el lado izquierdo de la ecuación 9-4 es bastante lenta, pero la mayor parte de los tejidos expresa una o varias isoformas de la enzima anhidrasa carbónica a nivel intracelular, extracelular o de los dos tipos. Esta enzima acelera de manera notable la reacción para formar bicarbonato y un ion de hidrógeno a partir de  $\text{CO}_2$  y agua.<sup>2</sup> Como todas las reacciones catalizadas por enzimas, la anhidrasa carbónica acelera la *velocidad* de la reacción pero no cambia las concentraciones de equilibrio de reactantes y productos. Con base en lo anterior, y dada la presencia de agua en todas las partes del cuerpo, está claro que el dióxido de carbono es en efecto un ácido. A menudo se le llama ácido *volátil* porque puede escapar del estado disuelto en forma de gas, en contraste con todos los demás ácidos que son *fijos* (p. ej., ácido láctico, ácido sulfúrico).

### Guía de referencia 3: el ingreso y el egreso de ácidos alteran al bicarbonato pero no la presión parcial de dióxido de carbono



A diferencia de los otros sistemas amortiguadores del cuerpo, en los que la adición o la pérdida de iones de hidrógeno cambia la concentración del ácido débil, en el sistema de  $\text{CO}_2$  y bicarbonato la concentración del ácido débil ( $\text{CO}_2$ ) es en esencia constante. Ocurre así porque la presión parcial de  $\text{CO}_2$  arterial ( $\text{Paco}_2$ ) está regulada por el sistema respiratorio para que sea de unos 40 mmHg. Esta presión parcial corresponde a una concentración de  $\text{CO}_2$  en la sangre de 1.2 mmol/L. Cualquier aumento o disminución de la  $\text{Pco}_2$  resultante de la adición o la pérdida de iones de hidrógeno, como se ilustra en la ecuación 9-4, son percibidos por los centros respiratorios del tallo cerebral que modifican la frecuencia de la ventilación para que la concentración se restablezca. Aunque en ocasiones la  $\text{Pco}_2$  difiere de 40 mmHg, esto refleja actividad del sistema respiratorio y no un cambio en la  $\text{Pco}_2$  en respuesta a la adición o la pérdida de iones de hidrógeno.

<sup>2</sup> La reacción real consiste en combinación de  $\text{CO}_2$  con un ion hidroxilo enlazado de antemano con la enzima, lo que resulta en formación inmediata de bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). Conforme el bicarbonato se disocia de la enzima, una molécula de agua se fija a ésta. A continuación el agua se desdobra en un ion de hidrógeno que se disocia de la enzima y un ion de hidroxilo que se queda fijo a ella. El resultado final consiste en que una molécula de  $\text{CO}_2$  y una molécula de agua se convierten en un ion de hidrógeno y uno de bicarbonato, como si hubieran experimentado la reacción no catalizada más lenta de la primera formación de una molécula de ácido carbónico.

Aunque agregar o remover iones de hidrógeno de una fuente independiente (es decir, una distinta del  $\text{CO}_2$ ) no altera la  $\text{Pco}_2$ , estos cambios *sí modifican* la concentración de *bicarbonato*. Añadir iones de hidrógeno desvía la reacción de la ecuación 9-4 hacia la izquierda y reduce el bicarbonato en una base cercana a mol por mol. Remover iones de hidrógeno desvía la reacción hacia la derecha e incrementa la concentración de bicarbonato de la misma manera. Son muchas las formas de añadir o remover iones de hidrógeno pero, con independencia del proceso, el resultado es un cambio en la concentración de bicarbonato. En resumen, agregar iones de hidrógeno disminuye la concentración de bicarbonato; removerlos la eleva.

Cuando cualquier proceso ocasiona que entren iones de hidrógeno en la sangre, la mayor parte de éstos, como se destacó antes, se combina con las bases conjugadas de los amortiguadores, en este caso bicarbonato. Como resultado un bicarbonato protonado es simplemente una molécula de ácido carbónico. Cuando la concentración de ácido carbónico se incrementa, éste se disocia en  $\text{CO}_2$  y agua. El  $\text{CO}_2$  formado de este modo se mezcla con el  $\text{CO}_2$  metabólico y se exhala con el aire de los pulmones, con lo que tanto su concentración como la del ácido carbónico se restablecen, pero se pierde cierta cantidad de bicarbonato. Por tanto, cuando la dieta o algún proceso fisiológico añaden iones de hidrógeno al cuerpo, éste pierde cierta cantidad de bicarbonato pero la  $\text{Pco}_2$  o la concentración de ácido carbónico no cambian. Supóngase que se *retiran* del cuerpo iones de hidrógeno. Acto seguido se combinan  $\text{CO}_2$  y agua para generar un ion de hidrógeno (para reemplazar el que se perdió) y uno de bicarbonato. El  $\text{CO}_2$  se deriva de la enorme reserva de  $\text{CO}_2$  metabólico. La  $\text{Pco}_2$  permanece constante (si empieza a cambiar, el cuerpo ajusta la respiración para restablecerla). El resultado final es ganancia de bicarbonato sin cambio en la  $\text{Pco}_2$ . De este modo la adición o la remoción de iones de hidrógeno modifican las concentraciones corporales totales de bicarbonato; en consecuencia la necesidad de mantener el equilibrio de los iones de hidrógeno se convierte en la de conservar el equilibrio del bicarbonato. Por cada ion de hidrógeno añadido al cuerpo desaparece un ion de bicarbonato; por lo que para conservar el equilibrio es necesario generar un nuevo ion de bicarbonato a fin de reemplazar el que se perdió. La generación de nuevo bicarbonato está a cargo del riñón.

Está claro que el  $\text{CO}_2$  es en efecto un ácido. Ahora es necesario asegurarse que se comprende el motivo por el que la producción metabólica normal de  $\text{CO}_2$  no sigue acidificando el cuerpo. Cada día se genera una cantidad enorme de  $\text{CO}_2$  a partir del metabolismo. Se produce en el cuerpo a un ritmo de 9 mmol/min. Sin embargo, como se *elimina* al mismo ritmo, no ocurre adición *neta*. Al entrar en la sangre que fluye hacia los capilares tisulares periféricos (sangre arterial), la mayor parte del  $\text{CO}_2$  se combina de inmediato con agua para formar iones de hidrógeno y bicarbonato. Casi todos los iones de hidrógeno se combinan luego con amortiguadores distintos al bicarbonato (p. ej., hemoglobina), por lo que el cambio del pH no es grande, aunque disminuye un poco. La concentración de bicarbonato se incrementa cerca de 1 mmol/L (de 24 a 25 mmol/L). Los procesos que ocurrieron en los capilares tisulares periféricos se invierten cuando esta sangre que transporta el nuevo  $\text{CO}_2$  cargado (ahora sangre venosa) llega a los capilares de los pulmones. Los iones de bicarbonato e hidrógeno se combinan para generar  $\text{CO}_2$  y agua, y el  $\text{CO}_2$  se difunde hacia los espacios aéreos de los pulmones. El pH se incrementa un poco y la concentración de bicarbonato disminuye cerca de 1 mmol/L (regresa a 24 mmol/L).

#### **Guía de referencia 4: la excreción de dióxido de carbono y la de bicarbonato son independientes entre sí**

Otra situación que confunde a los estudiantes, y que también debe aclararse de inmediato, consiste en que la entrada y la salida de  $\text{CO}_2$  y bicarbonato se regulan en forma

*independiente*. Uno no puede excretarse con el otro. Si se genera  $\text{CO}_2$  en exceso (p. ej., si ocurre un incremento en el metabolismo no compensado por un incremento en la ventilación), el  $\text{CO}_2$  no puede convertirse en ácido fijo y excretarse por los riñones. El aumento de la entrada de  $\text{CO}_2$  debe equilibrarse con un incremento de su exhalación desde los pulmones. De manera similar, si ingresa ácido fijo en cantidad excesiva (lo que produce disminución del bicarbonato), el cuerpo no puede convertir este ácido en  $\text{CO}_2$  y excretarlo por los pulmones. Esta nueva entrada de ácido fijo debe equilibrarse mediante la excreción renal.

## Fuentes de ácidos y bases fijos



### METABOLISMO DE LAS PROTEÍNAS DIETÉTICAS

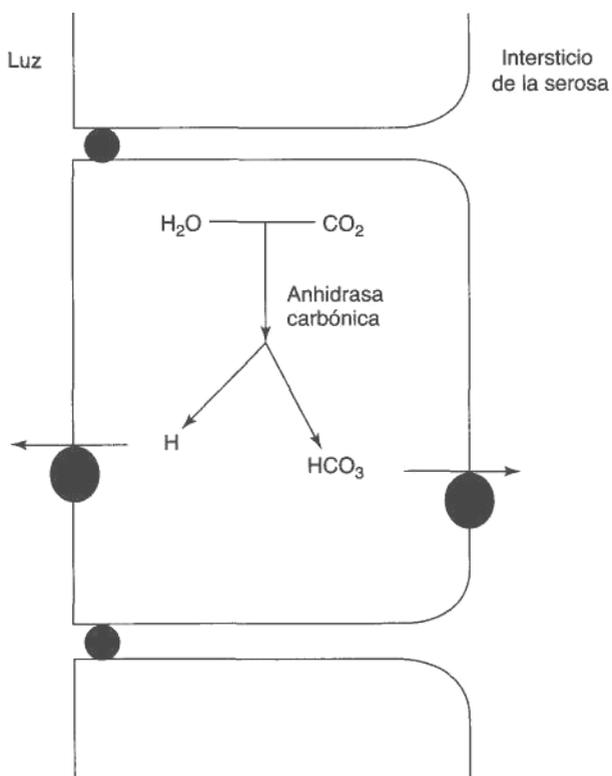
Aunque el metabolismo oxidativo de la mayor parte de los alimentos es neutro desde el punto de vista acidobásico, las proteínas contienen algunos aminoácidos que contribuyen con los ácidos o las bases. Cuando los aminoácidos que contienen azufre (o fósforo) y los que tienen cadenas laterales catiónicas se metabolizan hasta  $\text{CO}_2$ , agua y urea, el resultado final es adición de ácidos fijos. De manera semejante el metabolismo oxidativo de los aminoácidos con cadenas laterales amónicas añade bases (consume iones de hidrógeno). La entrada neta será de ácidos o de bases según la dieta de la persona contenga abundancia de carnes o de frutas y vegetales. Bajo las dietas estadounidenses típicas el ingreso es ácido.

### METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS DÉBILES DIETÉTICOS

Las frutas y los vegetales, en particular los cítricos, contienen gran cantidad de ácidos débiles y sales de éstos (es decir, las bases conjugadas más un catión, por lo general potasio). Todo mundo sabe que las frutas cítricas son ácidas y que algunos de sus jugos tienen un pH inferior a 4.0. Resulta de interés que el metabolismo de estas sustancias ácidas *alcaliniza* la sangre, lo que en ocasiones se denomina *paradoja de los jugos de frutas*. La oxidación completa de la forma protonada de un ácido orgánico (p. ej., ácido cítrico) hasta  $\text{CO}_2$  y agua es neutra en términos acidobásicos, no distinta en principio de la oxidación de la glucosa. Sin embargo, la oxidación completa de la forma básica añade bicarbonato al cuerpo. Cabe pensar que esto es como tomar un ion de hidrógeno de los líquidos corporales para protonar la base, convirtiéndola en ácido, tras lo que este último se oxida. Las frutas y los vegetales ácidos contienen una mezcla de ácidos orgánicos en forma protonada y en forma de bases. Antes de la oxidación la mezcla es ácida, pero luego de la oxidación completa hasta  $\text{CO}_2$  y agua el resultado es adición de bases.

### SECRECIONES DEL TUBO DIGESTIVO

El tubo digestivo, desde las glándulas salivales hasta el colon, está revestido por un epitelio que puede secretar iones de hidrógeno, de bicarbonato o una combinación de ellos. Además las secreciones exocrinas principales del páncreas y el hígado que fluyen hacia el duodeno contienen grandes cantidades de bicarbonato. En condiciones normales la suma de estas secreciones es casi neutra desde el punto de vista acidobásico (es decir, la secreción de un ácido en un sitio, p. ej., el estómago, está equilibrada por la secreción de bicarbonato en otros sitios, p. ej., el páncreas). Sin embargo, en los trastornos que se caracterizan por vómitos o diarrea puede predominar una forma de secreción. Es importante señalar (fig. 9-1) que la secreción de iones de hidrógeno a través de la membrana apical de una célula epitelial hacia la luz (tubo digestivo o nefrona) se acompaña siempre de transporte de un ion de bicarbonato a través de la membrana basolateral hacia el intersticio circundante (y después hacia la sangre). Esto es, la secreción de iones de



**Figura 9-1.** Modelo genérico de la secreción de iones de hidrógeno. Las fuentes de los iones de hidrógeno secretados son  $\text{CO}_2$  y agua. Cada ion de hidrógeno secretado debe acompañarse del transporte de un ion de bicarbonato hacia el intersticio.

hidrógeno del tubo digestivo pone bases (bicarbonato) en la sangre. En forma similar, la secreción de bicarbonato hacia el tubo digestivo pone iones de hidrógeno en la sangre.

#### **METABOLISMO ANAEROBIO DE CARBOHIDRATOS Y GRASAS**

El metabolismo oxidativo normal de carbohidratos y grasas es neutro en términos acidobásicos. Tanto los carbohidratos (glucosa) como los triglicéridos se oxidan hasta  $\text{CO}_2$  y agua. Aunque hay intermediarios en el metabolismo (p. ej., piruvato) que son ácidos o bases, la suma de todas las reacciones es neutra. No obstante, algunos trastornos conducen a la producción de ácidos fijos. El metabolismo anaerobio de los carbohidratos produce un ácido fijo (ácido láctico). En trastornos que se distinguen por riego tisular deficiente, éste puede ser un factor acidificante de primera importancia y el metabolismo de los triglicéridos hasta hidroxibutirato beta y acetoacetato también añade ácidos fijos (cuerpos cetónicos). En condiciones normales estos procesos no agregan una carga acida importante, pero esta carga puede resultar gigantesca en trastornos metabólicos extraordinarios (p. ej., diabetes).

Existen otras maneras de añadir ácidos o bases (p. ej., al ingerir ciertos fármacos u otros materiales extraños y mediante la administración de soluciones intravenosas).

Sin embargo, suele haber una carga neta pequeña de ácidos o bases resultado del metabolismo normal de los alimentos y de los procesos del tubo digestivo. Esta carga puede incrementarse mucho en circunstancias inusuales. Si los riñones funcionan de la manera apropiada, excretan la carga, pequeña o grande, y mantienen el cuerpo en equilibrio.

## REGULACIÓN RENAL DE ÁCIDOS Y BASES

Una revisión simplificada de la regulación renal de ácidos y bases es la siguiente: en la parte inicial de la nefrona (en especial el túbulo proximal), los riñones resorben la enorme carga filtrada de bicarbonato (lo que, por tanto, no resulta en adición o pérdida) y pueden secretar bases orgánicas o ácidos orgánicos débiles y equivalentes ácidos bajo condiciones apropiadas. Luego, en la parte distal de la nefrona (sobre todo los túbulos colectores), los riñones secretan protones o bicarbonato para equilibrar el ingreso neto al cuerpo (se resume en el cuadro 9-1).



La primera tarea es resorber el bicarbonato filtrado. Éste se filtra con libertad en los corpúsculos renales. ¿Qué cantidad se filtra cada día en condiciones normales? Si se considera una concentración plasmática típica de 24 mmol/L y una tasa de filtración glomerular (TFG) de 180 L/día, esto produce 4 320 mmol/día. ¡La excreción de esta cantidad de bicarbonato equivaldría a la adición de más de 4 L de ácido 1 N al cuerpo! Por ello, resulta esencial que todo el bicarbonato filtrado se resorba o los líquidos del cuerpo se tornarían intensamente ácidos. En consecuencia, la resorción de bicarbonato es un proceso esencial de conservación.

La resorción de bicarbonato es un proceso activo, pero no se logra de la manera ordinaria sólo mediante un transportador activo de iones de bicarbonato situado en la membrana luminal o la membrana basolateral. Más bien el mecanismo por el que este ion se resorbe comprende secreción tubular de iones de hidrógeno.

Una cantidad enorme de iones de hidrógeno se secreta en el túbulo proximal, con secreción adicional en la rama gruesa ascendente del asa de Henle y el sistema del conducto colector. En contraste con lo que ocurre con la regulación de sodio, agua y potasio, las células del conducto colector que secretan iones de hidrógeno son las células intercaladas del tipo A, no las células principales.

### **Cuadro 9-1.** Contribuciones normales de los segmentos tubulares al equilibrio renal de iones de hidrógeno

#### **Túbulo proximal**

Resorbe la mayor parte del bicarbonato filtrado (por lo general cerca de 80%)\*

Produce y secreta amonio

#### **Rama gruesa ascendente del asa de Henle**

Resorbe la segunda fracción más grande de bicarbonato filtrado (10 a 15% en condiciones normales)\*

#### **Túbulo contorneado distal y sistema del conducto colector**

Resorbe casi todo el bicarbonato filtrado restante así como el que se haya secretado (células intercaladas del tipo A)\*

Produce ácido titulable (células intercaladas del tipo A)\*

Secreta bicarbonato (células intercaladas del tipo B)

\* Procesos logrados mediante la secreción de iones de hidrógeno.

El patrón básico que se sigue en todos estos segmentos tubulares es el mismo (aunque los transportadores precisos difieren en cierta medida) y se ilustra en la figura 9-1 sin indicar transportador específico alguno. Al interior de las células se generan un ion de hidrógeno y uno de bicarbonato a partir de cada molécula de  $\text{CO}_2$  y agua bajo la catálisis de la anhidrasa carbónica. El ion de hidrógeno se secreta en forma activa hacia la luz tubular. Por cada ion de hidrógeno secretado se genera un ion de bicarbonato dentro de la célula. Este último se transporta a través de la membrana basolateral hacia el líquido intersticial y después a la sangre capilar peritubular. El resultado neto consiste en que por cada ion de hidrógeno que se secreta hacia la luz, un ion de bicarbonato entra en la sangre de los capilares peritubulares. Debe haber una equivalencia 1 a 1 entre los iones de hidrógeno secretados y los iones de bicarbonato transportados hacia el intersticio.

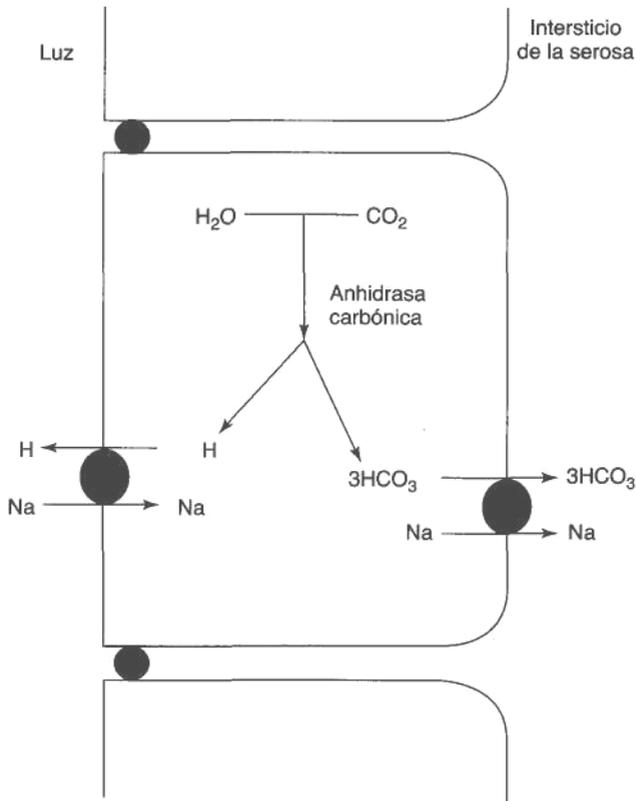
Las fuentes de los iones de hidrógeno secretados son  $\text{CO}_2$  y agua; por tanto, la producción intracelular de bicarbonato iguala con exactitud la tasa de secreción de iones de hidrógeno. ¿Cuál es el destino de este bicarbonato? Sin duda no puede sólo acumularse; de otro modo, las células renales se convertirían en cúmulos de bicarbonato de sodio. No puede ser neutralizado por un ion de hidrógeno porque la única fuente de los iones de esta clase es el propio proceso que genera los iones de bicarbonato. En teoría el bicarbonato podría secretarse en paralelo con los iones de hidrógeno, pero éste resultaría un proceso inútil; los iones de hidrógeno y los de bicarbonato sólo se combinarían entre sí en la luz. Con base en lo anterior, el único destino de utilidad para el bicarbonato es su transporte a través de la membrana basolateral.

Los movimientos transmembranosos de los iones tanto de hidrógeno como de bicarbonato requieren transportadores específicos. El transporte activo de iones de hidrógeno a través de la membrana luminal de la célula a la luz se logra por medio de varios transportadores definidos de esta membrana. En primer lugar, un antiportador de Na-H que se describió en el capítulo 6 (fig. 9-2) es en particular destacado en el túbulo proximal. Este transportador constituye el medio principal no sólo para la secreción de iones de hidrógeno, sino también para la captación de iones de sodio a partir de la luz del túbulo proximal. En segundo, todos los segmentos tubulares distales secretores de iones de hidrógeno contienen una ATP-asa de H activa primaria. Las células intercaladas del tipo A del sistema del conducto colector poseen, además de su ATP-asa de H activa primaria, una ATP-asa de H-K activa primaria que desplaza al mismo tiempo iones de hidrógeno hacia la luz y iones de potasio hacia el interior de la célula, en ambos casos de manera activa (fig. 9-3). Obsérvese que, como se describió en el capítulo 8, la ATP-asa de H-K de la membrana luminal media también la resorción activa de potasio por estas células.

La etapa de salida del bicarbonato por la membrana basolateral tiene lugar por medio de antiportadores de  $\text{Cl-HCO}_3$  o simportadores de  $\text{Na-HCO}_3$  (fig. 9-2), según el segmento tubular. En ambos casos, el desplazamiento del bicarbonato ocurre corriente abajo por su gradiente electroquímico (es decir, el transporte es pasivo). El simporte con sodio tiene interés particular porque la salida de sodio ocurre *corriente arriba* por su gradiente electroquímico. Éste es un caso raro de transporte activo de sodio sin utilización de la ATP-asa de Na-K.<sup>3</sup>

La figura 9-4 ilustra el modo en que el proceso de secreción de iones de hidrógeno (fig. 9-1) efectúa la resorción de bicarbonato. Una vez en la luz tubular, un ion de hidrógeno

<sup>3</sup> En última instancia, el proceso requiere la actividad de la ATP-asa de Na-K. Este transportador es necesario para mantener una concentración intracelular de sodio lo suficientemente baja para que el antiportador de Na-H de la membrana apical pueda secretar iones de hidrógeno.

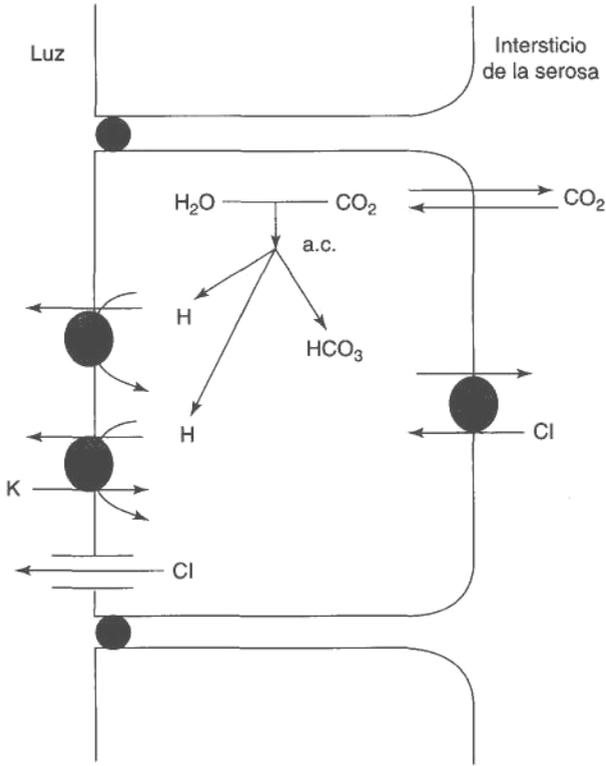


**Figura 9-2.** Mecanismo predominante del túbulo proximal para la secreción de iones de hidrógeno que resulta en resorción de bicarbonato. Los iones de hidrógeno se secretan mediante un antiportador de Na-H (miembro de la familia NHE). El bicarbonato se transporta hacia el intersticio por medio de un simportador de Na-HCO<sub>3</sub> (miembro de la familia NBC).

secretado se combina con uno de bicarbonato *filtrado* para formar agua y dióxido de carbono, que se difunden hacia el interior de la célula (que los puede emplear en otro ciclo). El resultado global consiste en que el bicarbonato filtrado desde la sangre en el corpúsculo renal desaparece, pero su sitio en la sangre lo toma el bicarbonato que se produce dentro de la célula. Por tanto, no ocurre un cambio neto en la concentración plasmática de bicarbonato. Podría parecer impreciso referirse a este proceso como resorción de bicarbonato porque el que aparece en el capilar peritubular no es el mismo que el que se filtró. Aún así el resultado global es el mismo que si el bicarbonato filtrado se hubiera resorbido de manera convencional, como los iones de sodio o de potasio.

También es importante notar que el ion de hidrógeno que se secretó hacia la luz no se excreta en la orina. Se incorpora en agua. Cualquier ion de hidrógeno secretado que se combina con bicarbonato en la luz para que este último se resorba no contribuye a la excreción urinaria de iones de hidrógeno sino nada más a la conservación de bicarbonato.

Mediante su secreción de iones de hidrógeno, el túbulo proximal resorbe 80 a 90% del bicarbonato filtrado. La rama gruesa ascendente del asa de Henle resorbe otro 10%

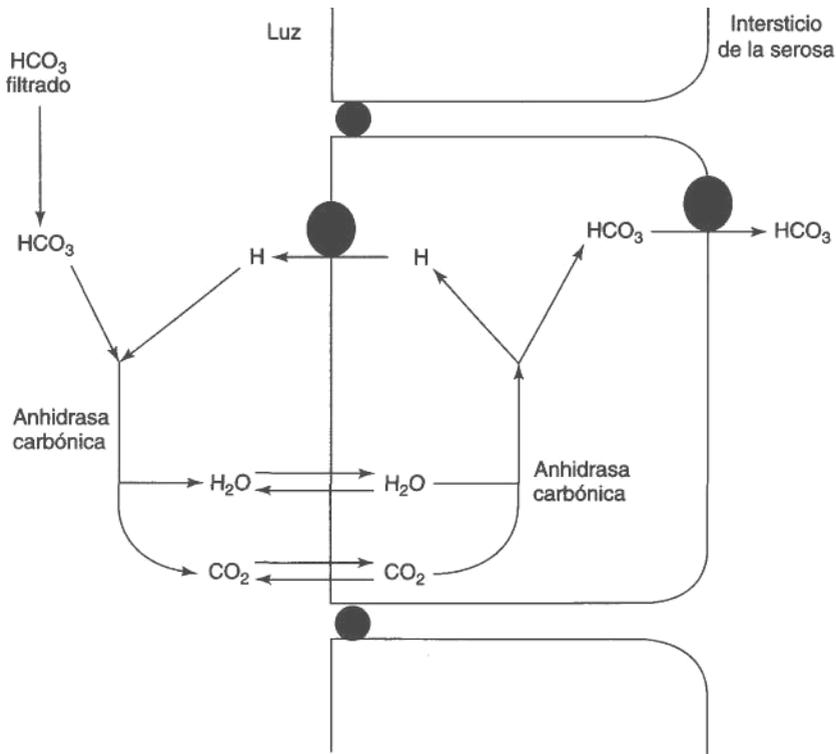


**Figura 9-3.** Mecanismos predominantes del túbulo colector en las células intercaladas del tipo A para la secreción de iones de hidrógeno que resultan en la producción de acidez titulable. La membrana apical contiene ATP-etasas de H que transportan iones de hidrógeno solos o en intercambio por potasio, a.c, anhidrasa carbónica.

y casi todo el bicarbonato restante por lo general se resorbe en el túbulo contorneado distal y el sistema del conducto colector (salvo en los individuos alcalóticos, que excretan parte del bicarbonato; véase la descripción más adelante).

A todo lo largo del túbulo, la anhidrasa carbónica intracelular participa en las reacciones que generan iones de hidrógeno y bicarbonato. En el túbulo proximal, la anhidrasa carbónica también se localiza en la superficie de la membrana celular apical que mira hacia la luz, y esta enzima se encarga de catalizar la generación intraluminal de  $\text{CO}_2$  y agua a partir de las grandes cantidades de iones de hidrógeno secretados que se combinan con los de bicarbonato filtrados.

Otro aspecto importante debe enfatizarse respecto a la resorción de bicarbonato por el túbulo proximal: existe un equilibrio glomerulotubular excelente para la resorción de bicarbonato análogo al descrito para el sodio en el capítulo 7. Cuando se produce un aumento de la carga filtrada de bicarbonato, generado ya sea por incremento de la TFG o por aumento de la concentración plasmática de bicarbonato, el túbulo proximal resorbe en forma automática una cantidad mayor. Dicho túbulo aún resorbe cerca de 80% de la carga filtrada, pero esta carga es mayor. Debe haber un mecanismo intrínseco



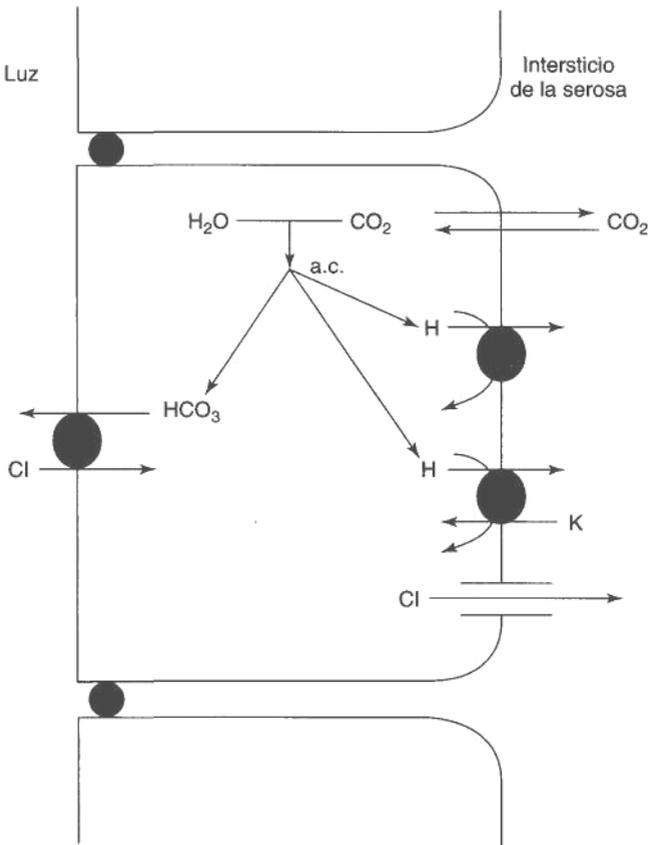
*Figura 9-4.* Mecanismo general para la resorción del bicarbonato filtrado. Un ion de hidrógeno secretado se combina con un ion de bicarbonato filtrado para formar  $\text{CO}_2$  y agua en la luz, reacción catalizada por la anhidrasa carbónica extracelular presente en el borde celular en cepillo. El  $\text{CO}_2$  y el agua que se forman en este proceso simplemente se mezclan con las cantidades existentes de estas sustancias. El bicarbonato generado dentro de la célula se transporta hacia el intersticio y luego retorna hacia los capilares peritubulares. Como el bicarbonato filtrado desaparece y uno nuevo pasa de la célula a la sangre, sucede como si no se hubiera filtrado bicarbonato en primer lugar.

para incrementar la secreción tubular proximal de iones de hidrógeno cuando la carga filtrada de bicarbonato aumenta. Un mecanismo simple consiste en disminuir la concentración de iones de hidrógeno libres en la luz del túbulo proximal cuando la liberación de bicarbonato se incrementa. Esta disminución provee una fuerza impulsora natural para elevar la tasa de actividad del antiportador de Na-H apical.

## EXCRECIÓN RENAL DE ÁCIDOS Y BASES

El cuerpo no experimenta consecuencias acidobásicas si todo el bicarbonato filtrado se resorbe; sería como si no se hubiera filtrado nada de bicarbonato en primer lugar. El efecto de añadir base a los líquidos corporales es incremento de la concentración plasmática de bicarbonato. El resultado es el mismo si esto se deba al metabolismo de proteínas que contienen muchos aminoácidos aniónicos o a la ingestión de bicarbonato de sodio:

los líquidos corporales contienen más bicarbonato. La regulación renal de las cargas de bases es hasta cierto punto directa: el individuo excreta cierta cantidad de bicarbonato en la orina. Si la adición de bases al cuerpo es de 30 meq y los riñones excretan 30 mmol de bicarbonato, habrán logrado su tarea: el equilibrio. Los riñones lo hacen de dos maneras: 1) permiten que *cierta cantidad áe.* bicarbonato pase a la orina y 2) secretan bicarbonato por medio de las células intercaladas del tipo B. Estas últimas células, que sólo se hallan en el conducto colector cortical, de hecho *secretan* bicarbonato. En esencia la célula intercalada del tipo B se encuentra "como si la hubieran enrollado lanzándola" alrededor de la célula intercalada del tipo A (fig. 9-5). Dentro del citosol, los iones de hidrógeno y bicarbonato se generan por acción de la anhidrasa carbónica. Sin embargo, la bomba de ATP-asa de H se localiza en la membrana basolateral y el antiportador de Cl-HCO<sub>3</sub> en la membrana luminal. Por este motivo el bicarbonato se desplaza hacia el



**Figura 9-5.** Célula intercalada del tipo B. Este tipo de célula secreta bicarbonato y al mismo tiempo transporta iones de hidrógeno hacia el intersticio. La diferencia entre este tipo de célula y las ilustradas con anterioridad (que secretan iones de hidrógeno) radica en que las localizaciones de los transportadores de iones de hidrógeno de bicarbonato están cambiadas entre las membranas apical y basolateral. ATP, trifosfato de adenosina; a.c., anhidrasa carbónica.

interior de la luz tubular, en tanto que el ion de hidrógeno se transporta de modo activo al exterior de la célula a través de la membrana basolateral e ingresa en la sangre, en la que puede combinarse con un ion de bicarbonato. Por tanto, el proceso global logra la desaparición de un bicarbonato plasmático y la excreción de un bicarbonato en la orina, y como resultado el plasma se acidifica y la orina se alcaliniza.

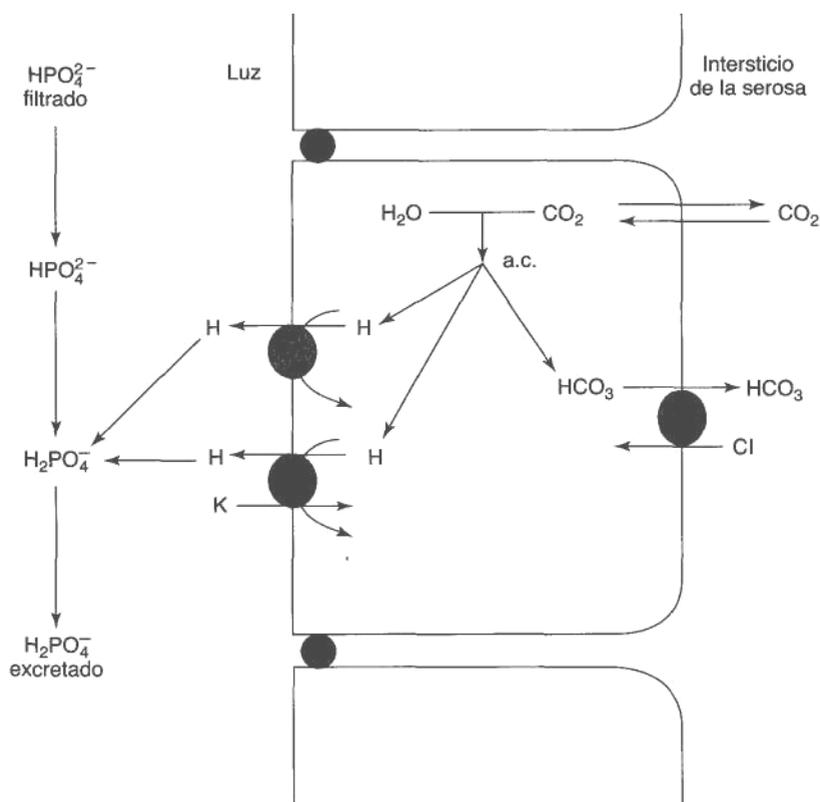
¿De qué manera excretan los riñones una carga de *ácido*? La remoción del exceso de ácido es más típica que la producción y la remoción de exceso de base en todos los individuos que ingieren proteínas animales de cualquier clase. El proceso es más complejo que la excreción de bases, pero obedece los principios que se desarrollaron con anterioridad. Recuérdese que el resultado neto de la adición de ácido al cuerpo reduce la cantidad de bicarbonato en una proporción de casi mol por mol. Por ello, la tarea del riñón consiste en reemplazar el bicarbonato perdido mediante la generación de nuevo bicarbonato a partir de  $\text{CO}_2$  y agua (con cuidado de excretar al mismo tiempo el ion de hidrógeno que se crea). La esencia de este fenómeno es la siguiente: los iones de hidrógeno se secretan y combinan con las bases conjugadas de amortiguadores *distintos al bicarbonato*, con lo que se genera la forma ácida del amortiguador. Esta forma ácida se excreta en la orina. El proceso de secreción de iones de hidrógeno genera nuevos iones de bicarbonato que entran a la sangre y neutralizan la carga ácida. La clave es generación de *nuevo* bicarbonato para reemplazar el que se utilizó para neutralizar los iones de hidrógeno provenientes de los ácidos fijos ingeridos o producidos por el metabolismo. Si sólo se resorbe bicarbonato filtrado, nada cambia. Es necesario que el cuerpo genere *nuevo* bicarbonato.

## EXCRECIÓN DE IONES DE HIDRÓGENO SOBRE AMORTIGUADORES URINARIOS



Se destacó antes la manera en que la secreción de iones de hidrógeno logra la resorción de bicarbonato y cómo este proceso impide la pérdida del bicarbonato filtrado. A continuación se verá que el proceso de transporte idéntico de la secreción de iones de hidrógeno puede también lograr la excreción de ácido y la adición de *nuevo* bicarbonato a la sangre. A simple vista esto parece una contradicción: ¿cómo puede el mismo proceso producir dos resultados finales distintos? Las respuestas se encuentran en el destino del ion de hidrógeno una vez que se sitúa en la luz. Si el ion de hidrógeno secretado se combina con uno de bicarbonato lo que ocurre es el simple reemplazo de un bicarbonato que habría dejado el cuerpo. En contraste, si el ion de hidrógeno secretado se combina con un amortiguador *que no es bicarbonato* en la luz (o, en un grado en extremo pequeño, permanece libre en solución), el ion de hidrógeno se excreta. El bicarbonato transportado a través de la membrana basolateral es *nuevo* bicarbonato, no sólo un sustituto del bicarbonato existente.

En condiciones normales el más importante de estos amortiguadores filtrados es el fosfato. La figura 9-6 ilustra la secuencia de fenómenos que culmina en la excreción del ion de hidrógeno sobre fosfato y la adición de nuevo bicarbonato a la sangre. El proceso de secreción del ion de hidrógeno en esta secuencia es el mismo que se describió con anterioridad, pero en este caso el ion de hidrógeno secretado reacciona en la luz con fosfato filtrado en vez de hacerlo con bicarbonato filtrado. Por tanto, el bicarbonato que se genera dentro de la luz tubular (lo que ocurre siempre cuando se secretan iones de hidrógeno) ingresa al plasma y constituye una ganancia neta de bicarbonato por la sangre, no nada más una restitución de un bicarbonato filtrado. Por lo anterior, cuando un ion de hidrógeno secretado se combina en la luz con un amortiguador filtrado distinto al



**Figura 9-6.** Excreción de iones de hidrógeno sobre el fosfato filtrado. El fosfato divalente (en forma de base) que se filtró y no se resorbió alcanza el túbulo colector, donde se combina con iones de hidrógeno secretados para formar fosfato monovalente (forma ácida) y luego se excreta en la orina. El bicarbonato que entra a la sangre es nuevo, no uno que restituye al filtrado. ATP, trifosfato de adenosina; a.c., anhidrasa carbónica.

bicarbonato, el efecto global no es la simple conservación de bicarbonato sino más bien la adición de un nuevo bicarbonato a la sangre, lo que eleva la concentración sanguínea de éste y el pH a un valor semejante al previo a la adición de ácidos fijos.

La figura 9-6 demuestra otro aspecto importante: la contribución renal de nuevo bicarbonato al de la sangre se acompaña de excreción de una cantidad equivalente de iones de hidrógeno amortiguados en la orina. En este caso, en contraste con la resorción de bicarbonato, los iones de hidrógeno secretados permanecen en el líquido tubular, atrapados por el amortiguador, y se excretan en la orina. Esto debe reforzar el concepto de que siempre puede generarse bicarbonato a partir de  $\text{CO}_2$  y agua, pero para añadir este nuevo bicarbonato a la sangre (y en consecuencia alcalinizarla), los riñones deben excretar del cuerpo el ion de hidrógeno que se crea al mismo tiempo.

Debe insistirse en que ni *Infiltración* de iones de hidrógeno ni la excreción de iones de hidrógeno *libres* hacen una contribución importante a la excreción de estos iones. Primero, la carga filtrada de iones de hidrógeno libres, cuando el pH plasmático es

de 7.4, es menor de 0.1 mmol/día. Segundo, hay un pH urinario mínimo —cercano a 4.4— que puede alcanzarse. Este pH corresponde a una concentración de iones de hidrógeno libres de 0.04 mmol/L. Con una excreción diaria típica de orina de 1.5 L, la de iones de hidrógeno *libres* es de apenas 0.06 mmol/día, una fracción minúscula de los 50 a 100 mmol normales que se ingieren o producen cada día.

## FOSFATO Y ÁCIDOS ORGÁNICOS COMO AMORTIGUADORES

En condiciones normales el fosfato filtrado es el amortiguador urinario distinto al bicarbonato más importante. La mayor parte del fosfato plasmático libre se encuentra en una mezcla de formas monovalente y divalente. En la expresión que sigue el fosfato monovalente (a la izquierda) es un ácido débil y el fosfato divalente (a la derecha) es su base conjugada.



Esta fórmula puede escribirse en la forma de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = 6.8 + \log [\text{HPO}_4^{2-}]/[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$$

Al pH normal del plasma (7.4) y, por tanto, del filtrado glomerular, se observa que cerca de 80% del fosfato se encuentra en la forma de base (divalente) y que 20% lo está en la forma ácida (monovalente). Conforme el líquido tubular se acidifica en los conductos colectores, la mayor parte de los iones de hidrógeno secretados se combina con la forma básica. Casi todo el fosfato básico ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ) se convirtió en fosfato ácido ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) hacia el momento en que el pH intratubular mínimo de 4.4 se alcanza. De esta manera se excretan los iones de hidrógeno secretados que se combinaron con la forma básica y el bicarbonato que se generó al interior de la célula durante el proceso entra en la sangre. ¿Qué cantidad de fosfato está disponible para este proceso? Es muy variable y depende de diversos factores. Una concentración plasmática típica se aproxima a 1 mmol/L y alrededor de 90% de ésta se encuentra libre (el resto del fosfato se enlaza de manera laxa con proteínas plasmáticas). A una TFG de 180 L/día, la carga filtrada total de fosfato se aproxima a 160 mmol/día. La fracción resorbida también es variable: de 75 a 90%. Por tanto, el fosfato divalente no resorbido disponible para la amortiguación se aproxima a 40 mmol/día. En otras palabras, los riñones pueden excretar iones de hidrógeno, mediante el sistema amortiguador de fosfato, a un ritmo cercano a 40 mmol/día.

Existen otros amortiguadores orgánicos en la orina y bajo ciertas condiciones aparecen en el líquido tubular en cantidades suficientes para permitirles actuar también como amortiguadores de importancia. Un ejemplo destacado es el paciente con diabetes mellitus no controlada. A causa de los procesos metabólicos que son resultado de la deficiencia de insulina, este paciente puede volverse en extremo acidótico por la enorme producción de ácidos acetoacético e hidroxibutírico beta. Al pH plasmático normal, estos ácidos se disocian por completo para producir los aniones hidroxibutirato beta y acetoacetato (además de iones de hidrógeno). Estos aniones se filtran en el corpúsculo renal pero sólo se resorben en parte porque se encuentran en cantidades suficientemente grandes para exceder las T renales para resorberlos. Por lo anterior, se encuentran disponibles en el líquido tubular para amortiguar una parte de los iones de hidrógeno secretados por los túbulos. Sin embargo, su utilidad a este respecto está limitada por el hecho de que sus pK son bajas: alrededor de 4.5. Esto significa que los iones de hidrógeno secretados titularán

sólo cerca de la mitad de estos aniones antes que se llegue al pH urinario limitante de 4.4 (es decir, sólo la mitad de ellos puede emplearse en realidad como amortiguadores).

## EXCRECIÓN DE IONES DE HIDRÓGENO ENLAZADOS CON AMONIO



La excreción de iones de hidrógeno acompañados de fosfato suele ser de unos 40 mmol/día. Esta cantidad no basta para equilibrar la producción normal de iones de hidrógeno de 50 a 100 mmol/día. Para excretar el resto de iones de hidrógeno y lograr el equilibrio se cuenta con un segundo medio en el que participa la excreción de amonio. En términos cuantitativos pueden excretarse más iones de hidrógeno por medio del amonio que de otros amortiguadores orgánicos. Aunque las interrogantes respecto a la excreción de iones de hidrógeno mediante el amonio son muchas, los conceptos básicos están claros.

El catabolismo de las proteínas y la oxidación de los aminoácidos constituyentes por el hígado generan CO<sub>2</sub>, agua, urea y un poco de glutamina. El catabolismo de las proteínas, que ocurre en forma constante aun en caso de inanición, requiere que los riñones excreten continuamente urea para prevenir la uremia. Aunque, como ya se describió, el metabolismo de las cadenas laterales de los aminoácidos puede conducir a la adición de ácidos o bases, el procesamiento del centro de un aminoácido —los grupos carboxilo y amino— es neutro desde el punto de vista acidobásico. Después de muchas etapas intermediarias, el procesamiento del grupo carboxilo del aminoácido produce un bicarbonato y el del grupo amino, un ion de amonio. Sin embargo, el procesamiento no se detiene aquí porque el amonio que excede las cantidades minúsculas es muy tóxico. El hígado lo procesa en mayor grado aún hasta urea o glutamina. En ambos casos, con cada ion de amonio consumido se consume también uno de bicarbonato. Por tanto, el bicarbonato producido a partir del grupo carboxilo es un intermediario que se consume con la misma rapidez con que se produce y no añade nada a las concentraciones corporales. Este proceso puede escribirse como sigue:



Cuando la urea (o la glutamina) se excreta, el cuerpo ha terminado el catabolismo de la proteína de una manera acidobásica neutra.

La regulación renal de la urea es más o menos complicada en términos osmóticos, como se describió en los capítulos previos, pero es neutra desde el punto de vista acidobásico. No obstante, la glutamina es diferente. Aunque la producción de glutamina es neutra en términos acidobásicos, es importante reconocer que debe considerarse constituida por dos componentes: un componente básico, bicarbonato, y uno ácido, amonio. El amonio es un ácido *en extremo* débil (pK - 9.2), pero el examen de la reacción reversible durante la que el amonio libera un ion de hidrógeno y la base (amoniaco) demuestra que de todas maneras el amonio es un ácido (porque es un donador de iones de hidrógeno).



La glutamina que se libera desde el hígado es captada por las células del túbulo proximal, tanto de la luz (glutamina filtrada) como del intersticio renal. A continuación las células del túbulo proximal convierten una vez más la glutamina en bicarbonato y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. En esencia el túbulo proximal invierte lo que el hígado hizo. El NH<sub>4</sub><sup>+</sup> se secreta

mediante el antiportador de Na-H hacia la luz del túbulo próxima!<sup>4</sup> y el bicarbonato sale hacia el intersticio y después hacia la sangre (fig. 9-7). Éste es *nuevo* bicarbonato, como el nuevo bicarbonato generado por la titulación de los amortiguadores distintos al bicarbonato. El procesamiento ulterior del  $\text{NH}_4^+$  es en cierto grado complejo,<sup>5</sup> pero al final el amonio se excreta (fig. 9-8).

La comparación de las figuras 9-6 y 9-7 demuestra que el resultado global de la generación renal de un nuevo bicarbonato es el mismo independientemente de si se logra mediante secreción de iones de hidrógeno y excreción con amortiguadores (fig. 9-6), o mediante metabolismo de la glutamina con excreción de  $\text{NH}_4^+$  (figs. 9-7 y 9-8). Por este motivo conviene considerar el último caso como representativo de la excreción de  $\text{H}^+$  en la forma de un  $\text{H}^+$  "enlazado" con  $\text{NH}_3$ , justo como el caso anterior está constituido por iones de hidrógeno fijos en fosfato u otros amortiguadores distintos al bicarbonato. De este modo resulta posible, en ambos casos, igualar cuantitativamente los términos *excreción de  $\text{H}^+$*  y *contribución renal con nuevo bicarbonato*.

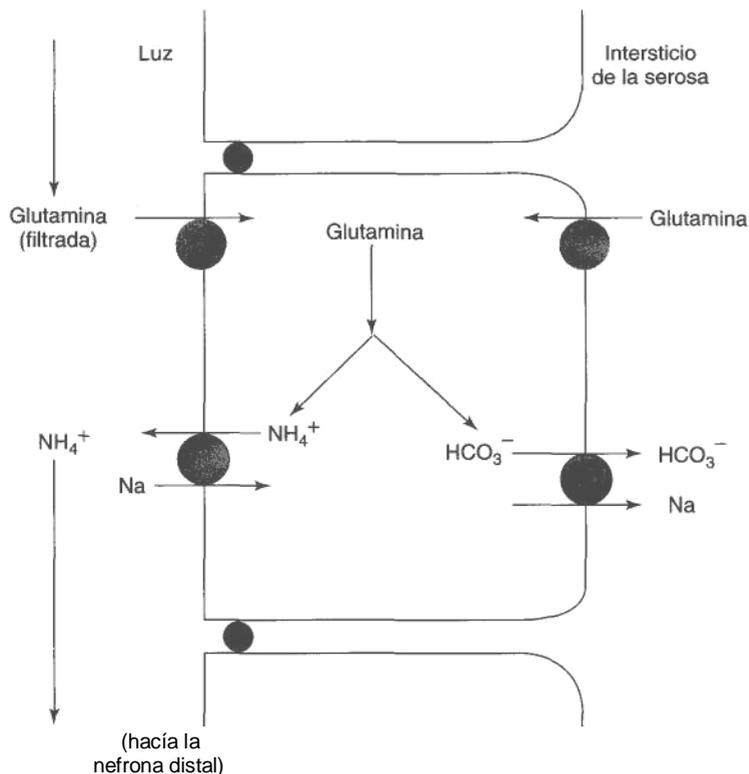
## CUANTIFICACIÓN DE LA EXCRECIÓN ACIDOBÁSICA RENAL

Ahora es posible cuantificar la contribución de los riñones al equilibrio de los iones de hidrógeno. En otras palabras, puede calcularse la adición renal neta de bicarbonato al cuerpo o la eliminación desde éste. Una vez más, este valor es idéntico a la excreción renal neta de iones de hidrógeno ("excreción de ácido"). Este cálculo se efectúa al responder a tres preguntas:

1. ¿Cuánto bicarbonato se excreta en la orina? Esta cantidad representa el bicarbonato perdido por el cuerpo. Se mide por medio de la simple multiplicación del flujo renal de orina por la concentración urinaria de bicarbonato.
2. ¿Con cuánto nuevo bicarbonato para el plasma contribuye la secreción de iones de hidrógeno que se combinan en la luz tubular con amortiguadores urinarios distintos al bicarbonato? Puede medirse mediante titulación de la orina con NaOH a pH de 7.4, el pH del plasma a partir del que se originó el filtrado glomerular. Esto revierte los sucesos que ocurrieron dentro de la luz tubular cuando el líquido tubular se tituló por medio de los iones de hidrógeno secretados. Por ello, el número de miliequivalentes de hidróxido de sodio necesarios para alcanzar el pH de 7.4 debe ser igual al número de miliequivalentes de iones de hidrógeno añadidos al líquido tubular que se combinaron con el fosfato y los amortiguadores orgánicos. Este valor se conoce como *ácido titulable*.
3. ¿Cuánto nuevo bicarbonato regresó al plasma por secreción de iones de hidrógeno que se excretaron como amonio? La medición del ácido titulable no titulará los iones de hidrógeno contenidos en el  $\text{NH}_4^+$  porque el amonio es un ácido tan débil y

<sup>4</sup> El ion de amonio es de interés porque puede dar la impresión de ser otros iones, en este caso ion de hidrógeno y, en otros, ion de potasio. Sucede así porque algunos transportadores y algunos canales no son del todo selectivos para la clase de ion particular que suelen movilizar en relación con el amonio.

<sup>5</sup> El amonio que entra a la luz del túbulo proximal se resorbe en la rama gruesa ascendente, sobre todo por acción del multiportador NKCC, y se acumula en el intersticio medular. Esto impide que el ion de amonio altamente tóxico reingrese en la corteza renal, donde dañaría las células epiteliales de la porción distal de la nefrona. Se secreta una vez más hacia los conductos colectores medulares. Estos últimos conductos son permeables al ion de amonio, por lo que este ion se difunde hacia la luz y se combina con un  $\text{H}^+$  secretado para formar de nuevo amonio, al que las células del conducto colector medular son impermeables. De esta manera el amonio (que lleva consigo un ion de hidrógeno) queda atrapado en la luz y por último se excreta.



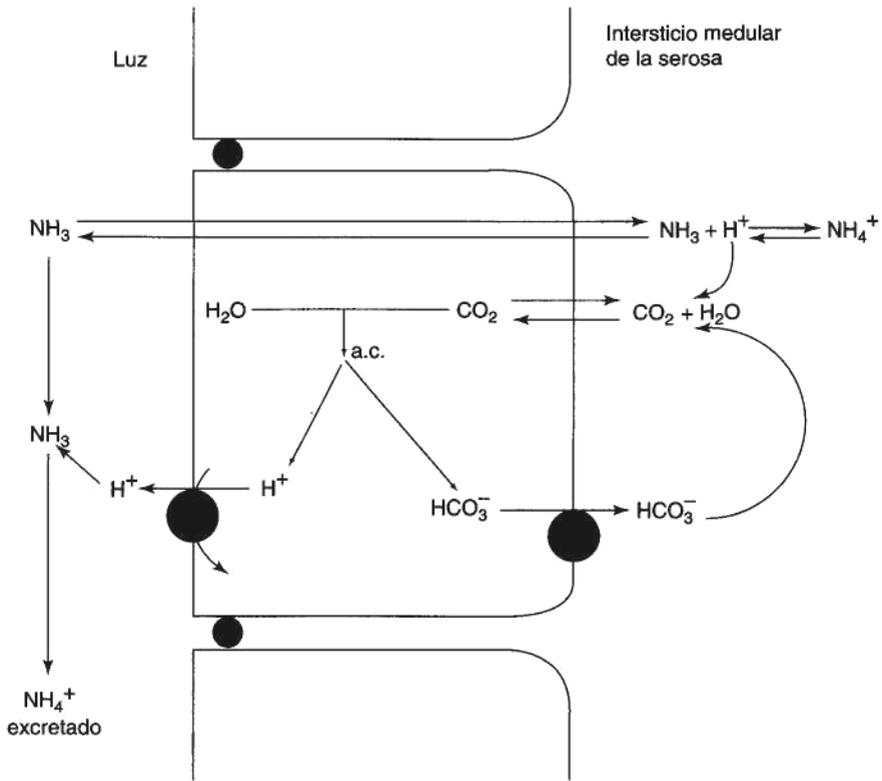
**Figura 9-7.** Producción de amonio a partir de glutamina. La glutamina se sintetiza originalmente en el hígado a partir de  $\text{NH}_4^+$  y bicarbonato. Cuando llega a las células del túbulo proximal se convierte de nuevo en las dos últimas sustancias. La conversión de glutamina en amonio y bicarbonato comprende más etapas bioquímicas que las indicadas; aquí sólo se ilustra el resultado final. La regulación renal subsecuente del amonio consiste en resorción de éste hacia el intersticio medular y secreción subsecuente desde el intersticio hacia el conducto colector, en el que por último el amonio generado a partir de la glutamina se excreta.

con una  $\text{pK}$  de la reacción entre amoniaco y amonio tan alta (9.2) que la titulación con álcali a  $\text{pH}$  de 7.4 no removerá iones de hidrógeno de su estructura.

Por lo anterior, para conocer la cantidad de nuevo bicarbonato con la que el metabolismo de la glutamina contribuye con la excreción de amonio debe medirse por separado la excreción urinaria de éste (flujo de orina multiplicado por concentración urinaria de amonio), sin olvidar que por cada amonio excretado se añadió un nuevo bicarbonato a la sangre.

En conclusión, los datos necesarios para cuantificar la contribución renal a la regulación del equilibrio acidobásico en cualquier persona son los siguientes:

1. Ácido titulable excretado
2. Más  $\text{NH}_4^+$  excretado



**Figura 9-8.** Excreción de amonio en el conducto colector. El ion de amonio que se produce a partir de la glutamina en las células del túbulo proximal se resorbe en la rama gruesa ascendente e ingresa al intersticio medular. Este intersticio es impermeable al ion de amonio pero no al amoníaco (producto de disociación del amonio). Las células epiteliales son libremente permeables al amoníaco, que en consecuencia se difunde hacia la luz tubular. Una vez en la luz, se recombina con iones de hidrógeno secretados por las ATP-asas de hidrógeno. Tras la combinación de amoníaco con iones de hidrógeno, el amonio queda atrapado en la luz y se excreta. Esta excreción de un ion de amonio retira un ion equivalente de hidrogeno del cuerpo. Como la reacción original que generó un ion de amonio genera también uno de bicarbonato, la regulación global de la nefrona de la glutamina excreta un ion de hidrógeno y devuelve uno de bicarbonato a la sangre. Puesto que la acidosis puede estimular la producción de glutamina, el metabolismo de ésta con excreción subsecuente de amonio y retorno de bicarbonato a la sangre es una manera eficaz de contrarrestar la ingesta o la producción excesivas de ácidos en el cuerpo. ATP, trifosfato de adenosina; a.c., anhidrasa carbónica.

### 3. Menos $\text{HCO}_3^-$ excretado (es decir, $\text{HCO}_3^-$ perdido del cuerpo a causa de resorción incompleta o secreción)

El total es igual a la ganancia o la pérdida netas de  $\text{HCO}_3^-$  del cuerpo (los valores negativos son iguales a las pérdidas y los positivos, a las ganancias).

Nótese que no hay un término para los iones de hidrógeno libres en la orina porque, incluso al pH urinario mínimo de 4.4, este número es trivial.

**Cuadro 9-2.** Contribución renal con nuevo bicarbonato a la concentración sanguínea en diferentes estados

	Alcalosis	Estado normal	Acidosis
Ácido titulable (mmol/día)	0	20	40
Más $\text{NH}_4^+$ excretado (mmol/día)	0	40	160
Menos $\text{HCO}_3^-$ excretado (mmol/día)	80	1	0
Total (mmol/día)	-80	59	200
	(perdido del cuerpo)	(añadido al cuerpo)	(añadido al cuerpo)
pH urinario	8.0	6.0	4.6

Los datos urinarios típicos de las cantidades de bicarbonato con que los riñones contribuyen al contenido sanguíneo en tres estados acidobásicos potenciales se presentan en el cuadro 9-2. Obsérvese que en respuesta a la acidosis,<sup>6</sup> como se señaló antes, el incremento de la producción y la excreción de  $\text{NH}_4^+$  tiene mucha más importancia cuantitativa que el aumento de la formación de ácido titulable.

Debe insistirse también en que los datos que se muestran para la alcalosis son típicos de la alcalosis "pura" (es decir, la alcalosis no complicada por otras anomalías electrolíticas). Como se verá más adelante, con frecuencia los desequilibrios electrolíticos complican la alcalosis al grado en que los valores esperados son distintos a los que se miden.

## REGULACIÓN DEL PROCESAMIENTO RENAL DE ÁCIDOS Y BASES

No quedan dudas de que el procesamiento acidobásico se regula en respuesta a diferentes situaciones corporales. Puesto que la descripción amplia del modo en que lo anterior ocurre está fuera del alcance de esta obra, se hablará más bien de unos cuantos conceptos básicos.

Cuando el estado acidobásico es normal (cuadro 9-2), los túbulos deben secretar suficientes iones de hidrógeno para lograr una resorción esencialmente completa de todo el bicarbonato filtrado. Se secretarán iones adicionales de hidrógeno que titularán los amortiguadores en la luz tubular (ácido titulable) y producirán excreción de amonio, con lo que devolverán el nuevo bicarbonato a la sangre. (Recuérdese que la dieta suele originar una producción neta de iones de hidrógeno que se combinan con bicarbonato para reducir el bicarbonato corporal total. Los riñones deben generar la cantidad de bicarbonato que se pierde al titular los iones de hidrógeno añadidos a la sangre a fin de conservar el equilibrio.) Durante la alcalosis, la secreción tubular de iones de hidrógeno debe ser muy baja para que el bicarbonato filtrado se resorba por completo. A continuación el bicarbonato puede perderse en la orina; no se forma ácido titulable porque no se dispone de iones de hidrógeno adicionales secretados para combinarlos con amortiguadores distintos al bicarbonato, y de este modo no se contribuye con nuevo bicarbonato a la sangre. Durante la acidosis, la secreción tubular de iones de hidrógeno debe

<sup>6</sup> Los sufijos "-osis" y "-emia" (que significan "en la sangre"), como en los términos acidosis y acidemia, son técnicamente diferentes pero con frecuencia se emplean en formas intercambiable o inapropiada. Acidemia significa concentración elevada de iones de hidrógeno en la sangre, en esencia un pH inferior al que se considera entre los límites de lo normal. Acidosis significa un proceso en el que se añade ácido a la sangre. Puede experimentarse acidosis pero no acidemia si el pH se halla dentro de límites normales y los riñones excretan la carga de ácido con la misma rapidez con la que se añade. Un argumento análogo se aplica a la alcalemia y la alcalosis. Como se verá, la descripción convencional de los trastornos acidobásicos viola la distinción apropiada entre "-osis" y "-emia".

ser alta para resorber todo el bicarbonato filtrado y dejar iones de hidrógeno suficientes para convertir la mayor parte de la forma básica de amortiguadores dudosos en la forma ácida, con lo que contribuye con más bicarbonato nuevo al contenido en la sangre. (No obstante, recuérdese que este proceso está limitado por la disponibilidad de amortiguadores.) Además, es necesario que la producción de iones de amonio se incremente para que se excreten como éste los iones de hidrógeno que no lo hacen como ácido titulable. La producción de amonio también contribuye a la adición de nuevo bicarbonato a la sangre.

Entonces, ¿cuáles son las principales señales homeostáticas que influyen en la secreción tubular de iones de hidrógeno? Son la  $P_{aCO_2}$  y el pH arterial. Estas señales actúan en forma directa sobre los riñones; no incluyen nervios ni hormonas.

El incremento de la  $P_{aCO_2}$ , como se observa durante la alcalosis respiratoria (p. ej., a causa de respiración superficial después de un traumatismo torácico),<sup>7</sup> incrementa la secreción de iones de hidrógeno. La disminución de la  $P_{aCO_2}$ , como sucede durante la alcalosis respiratoria (p. ej., por hiperventilación a grandes alturas), ocasiona que la secreción disminuya. Los efectos no se deben a la propia molécula de  $CO_2$ , sino a los de la  $P_{aCO_2}$  alterada sobre el pH intracelular renal. Por tanto, como las membranas tubulares son bastante permeables al  $CO_2$ , el aumento de la  $P_{CO_2}$  arterial produce un incremento equivalente de la  $P_{CO_2}$  dentro de las células tubulares. Esto a su vez origina, mediante la producción de iones de hidrógeno y bicarbonato a partir de agua y  $CO_2$ , elevación de la concentración intracelular de iones de hidrógeno y éste es el cambio que, por una sucesión de acontecimientos intracelulares, incrementa la tasa de secreción de iones de hidrógeno. Es probable que esto sea lo que ocurra en la mayor parte de los segmentos tubulares que secretan iones de hidrógeno, si no es que en todos ellos.

La segunda señal que influye en la secreción de iones de hidrógeno de una manera homeostática es un cambio en el pH extracelular no relacionado con la  $P_{aCO_2}$ . La generalización consiste en que el pH extracelular disminuido actúa directamente sobre las células tubulares, al menos en parte al cambiar el pH intracelular, para estimular la secreción de iones de hidrógeno. El aumento del pH extracelular produce lo contrario. Como sucede con la  $P_{aCO_2}$ , es posible que estos efectos se ejerzan sobre la mayor parte de los segmentos tubulares que secretan iones de hidrógeno, si no es que sobre todos ellos.

Puede verse que estas reacciones renales son apropiadas. Si la  $P_{aCO_2}$  es alta (y produce disminución del pH plasmático), el aumento de la secreción de iones de hidrógeno eleva la concentración de bicarbonato del plasma y en consecuencia restablece la normalidad del pH plasmático (a pesar de la  $P_{aCO_2}$  elevada de modo sostenido). Asimismo, si el pH es bajo porque la concentración de bicarbonato lo es, el nuevo bicarbonato restablece su concentración normal (y por tanto el pH).

## REGULACIÓN RENAL DEL METABOLISMO DE LA GLUTAMINA Y LA EXCRECIÓN DE $NH_4^+$

Además de regular la secreción de iones de hidrógeno en sí misma, diversos controles homeostáticos actúan sobre la producción y la regulación tubular de  $NH_4^+$ . Primero, la generación de glutamina por el hígado se incrementa a causa del pH extracelular bajo. En este caso el hígado cambia una parte de la eliminación de iones de amonio de la urea a la glutamina. Segundo, el metabolismo renal de la glutamina también está sujeto a control

<sup>7</sup> En este caso el empleo incorrecto de los sufijos "-osis" y "-emia" también puede confundir al lector. El término acidosis respiratoria, como se describirá más adelante, sólo significa  $P_{CO_2}$  elevada (> 40 mmHg). No significa que esté entrando  $CO_2$  en el cuerpo a un ritmo elevado. Si la  $P_{CO_2}$  es alta pero la concentración de bicarbonato es normal, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el pH debe ser bajo.

**Cuadro 9-3.** Regulación homeostática de los procesos que determinan las compensaciones renales en los trastornos acidobásicos

- 
- 1 El metabolismo de la glutamina y la excreción de  $\text{NH}_4^+$  se incrementan durante la acidosis y disminuyen durante la alcalosis. La señal aún no se identifica.

---

  - 2 La secreción tubular de iones de hidrógeno
    - a Aumenta al incrementarse la  $\text{Pco}_2$  sanguínea de la acidosis respiratoria y se reduce al disminuir la  $\text{Pco}_2$  de la alcalosis respiratoria.

---

    - b Aumenta, con independencia de los cambios de la  $\text{Pco}_2$ , por los efectos locales de la disminución del pH extracelular sobre los túbulos; lo contrario sucede cuando el pH extracelular está incrementado
- 

fisiológico por el pH extracelular. La disminución de este último estimula la oxidación renal de glutamina por el túbulo proximal, en tanto que el aumento hace lo contrario. De este modo la acidosis, al estimular la oxidación renal de glutamina, ocasiona que los riñones contribuyan con más nuevo bicarbonato al contenido en la sangre y por tanto la acidosis se contrarresta. Esta reactividad al pH se incrementa durante los primeros días de acidosis y permite que el mecanismo de glutamina y  $\text{NH}_4^+$  para la nueva generación de bicarbonato se convierta en el proceso renal predominante para oponerse a la acidosis. A la inversa: la alcalosis inhibe el metabolismo de la glutamina, lo que resulta en poca o ninguna contribución renal a la formación de nuevo bicarbonato por esta vía.

En conclusión, la acidosis incrementa la síntesis y la excreción renales de  $\text{NH}_4^+$ , en tanto que la alcalosis produce lo opuesto. Esto explica el espectro de cambios en la excreción de  $\text{NH}_4^+$  que se resumió antes. El cuadro 9-3 presenta una síntesis de tales efectos.

## SOLUCIONES INTRAVENOSAS: SOLUCIÓN DE RINGER CON LACTATO

La administración de soluciones intravenosas es una manera más por la que las cargas acidobásicas pueden ingresar al cuerpo. Los pacientes hospitalizados reciben diversas soluciones intravenosas, entre las más frecuentes la salina fisiológica o isotónica (de  $\text{NaCl}$  al 0.9%) y la de monohidrato de glucosa (glucosada a 5%). La solución salina fisiológica es isoosmótica con los líquidos corporales normales (osmolalidad, 287 mosm/kg), en tanto que la glucosada a 5% es un poco hipotónica (osmolalidad, 263 mosm/kg). Ninguna de las dos tiene actividad acidobásica. Otra solución que a menudo se administra es la de Ringer con lactato, una mezcla de sales que contiene lactato a la concentración de 28 meq/L. Su pH se aproxima a 6.5. Sin embargo, es una solución *alcalinizante* por la misma razón que se describió en la paradoja de los jugos de frutas. Cuando el lactato se oxida hasta  $\text{CO}_2$  y agua, toma un ion de hidrógeno de los líquidos corporales (y deja uno de bicarbonato).<sup>8</sup> El cuadro 9-4 presenta un resumen de los procesos, distintos a la producción de  $\text{CO}_2$ , consistentes en añadir ácidos y bases a los líquidos corporales. La producción de  $\text{CO}_2$  se omite porque, excepto en lo que respecta a los estados transitorios, se equipara siempre a la excreción de este compuesto por los pulmones. El principio unificador y por tanto

---

<sup>8</sup> El efecto de la solución de Ringer con lactato (alcaliniza el cuerpo) no debe confundirse con la acidosis láctica (acidifica el cuerpo) que acompaña al ejercicio. La acidosis láctica es resultado de la conversión anaerobia de la glucosa en ácido láctico (lactato más un ion de hidrógeno), en tanto que la solución de Ringer con lactato sólo contiene lactato.

**Cuadro 9-4.** Resumen de los procesos que acidifican o alcalinizan la sangre

---

Mecanismos extrarrenales de acidificación de la sangre	
Consumo y metabolismo de proteínas (carnes) que contienen aminoácidos ácidos o que contienen azufre	
Consumo de fármacos ácidos	
Metabolismo de sustratos sin oxidación completa (grasas o cetonas y carbohidratos hasta ácido láctico)	
Secreción de bicarbonato por el tubo digestivo (introduce ácido en la sangre)	
-----	
Mecanismos extrarrenales de alcalinización de la sangre	
Consumo y metabolismo de frutas y vegetales que contienen aminoácidos básicos o sales de ácidos débiles	
Consumo de antiácidos	
Administración intravenosa de solución de Ringer con lactato	
Secreción de ácido por el tubo digestivo (introduce bicarbonato en la sangre)	
-----	
Mecanismos renales de acidificación de la sangre	
Permiten que cierta cantidad de bicarbonato filtrado pase a la orina	
Secretan bicarbonato (células intercaladas del tipo B)	
-----	
Medios renales de alcalinización de la sangre	
Secretan protones que originan acidez urinaria titulable (células intercaladas del tipo A)	
Excretan $\text{NH}_4^+$ sintetizado a partir de la glutamina	

---

simplificador es que todos los procesos de adición de ácidos o bases se reducen a la adición o la pérdida de bicarbonato. El resultado final de todos los procesos que acidifican la sangre es la remoción de bicarbonato y el de todos los que la alcalinizan es su adición.

**CATEGORÍAS ESPECÍFICAS DE TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS**

Para ayudar a organizar los múltiples trastornos del equilibrio acidobásico los clínicos los asignan a cuatro categorías: 1) acidosis respiratoria, 2) alcalosis respiratoria, 3) acidosis metabólica y 4) alcalosis metabólica. A fin de contar con una referencia, este concepto se escribirá una vez más en la forma de la ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema amortiguador de  $\text{CO}_2$  y bicarbonato:

$$\text{pH} = 6.1 + \log [\text{bicarbonato}]/0.03 \text{ Pco}_2$$

La definición conceptual de los trastornos acidobásicos es simple. Si los trastornos son respiratorios, la  $\text{Paco}_2$  se encuentra incrementada o baja; el bicarbonato es el que se eleva o desciende en los trastornos metabólicos. Como se observa en la ecuación de Henderson-Hasselbalch, el cambio de la  $\text{Paco}_2$  o la concentración de bicarbonato eleva o disminuye el pH.



En la acidosis respiratoria (p. ej., secundaria a insuficiencia pulmonar), la ventilación deficiente aumenta la  $\text{Paco}_2$ , lo que a su vez ocasiona una disminución del pH.<sup>9</sup>

---

<sup>9</sup> El lector debe recordar que esto no significa que el cuerpo se inunde con el  $\text{CO}_2$  que se retiene de alguna manera. Aunque ocurrió un periodo *transitorio* de acumulación de  $\text{CO}_2$  para elevar la  $\text{Pco}_2$ , el individuo que padece un trastorno respiratorio de esta última no produce  $\text{CO}_2$  con más rapidez que la normal ni lo elimina en forma más lenta.

Con base en la ecuación de Henderson-Hasselbalch debe quedar claro que el pH podría restablecerse a sus valores normales si fuera posible aumentar el bicarbonato en el mismo grado en que la  $Paco_2$  se eleva. Es tarea de los riñones producir este incremento de la concentración sanguínea de bicarbonato al contribuir con el de nueva producción. La elevación de la concentración de bicarbonato en respuesta al cambio de la  $Paco_2$  se denomina *compensación*. La compensación ocurre porque 1) la acidosis incrementa la producción y la excreción de  $NH_4^+$  y 2) el aumento de la  $Paco_2$  y la disminución del pH extracelular estimulan la secreción tubular renal de iones de hidrógeno de modo que todo el bicarbonato filtrado se resorbe y quedan concentraciones incrementadas de iones de hidrógeno secretados sobre la formación de ácido titulable.

La eficacia de la compensación renal varía. Si la elevación del bicarbonato es de magnitud suficiente para devolver el pH a los límites de sus valores normales, la situación estará bien compensada. En general, la compensación no es total (es decir, cuando un nuevo estado sostenido se alcanza, el bicarbonato plasmático no suele hallarse elevado en un grado semejante al de la  $Paco_2$ ). En consecuencia el pH sanguíneo no retorna por completo a su valor normal. Si el pH permanece bastante bajo, éste es un caso descompensado o compensado en parte. Obsérvese que en un caso bien compensado, aun cuando el pH no señale que algo anda mal, la  $Paco_2$  y el bicarbonato altos en realidad indican que las cosas no son normales.

La compensación renal en respuesta a la alcalosis respiratoria es justo lo contrario. La alcalosis respiratoria es resultado de hiperventilación, en la que la persona elimina de manera *transitoria* dióxido de carbono más rápido de lo que lo produce, y por tanto la  $Paco_2$  disminuye y el pH se eleva. A continuación, aunque la ventilación se mantenga elevada, la producción de  $CO_2$  y su excreción son normales. El descenso de la  $Paco_2$  y el aumento del pH extracelular reducen la secreción tubular de iones de hidrógeno, por lo que la resorción de bicarbonato no es completa. Además su secreción se estimula. Por este motivo se pierde bicarbonato del cuerpo y el resultado de esta pérdida es disminución de su concentración plasmática y retorno del pH del plasma a sus valores normales. No hay ácido titulable en la orina (la orina es alcalina en estas condiciones) y contiene poco o ningún  $NH_4^+$  porque la alcalosis inhibe su producción y excreción.

## RESPUESTA RENAL A LA ACIDOSIS Y LA ALCALOSIS METABÓLICAS

Cuando la concentración de bicarbonato es elevada o baja ocurren alcalosis o acidosis metabólicas. Las posibles causas de trastornos metabólicos son muchas, entre ellas los propios riñones. La base primaria para la disminución del bicarbonato en la acidosis metabólica es el ingreso al cuerpo de cantidades incrementadas de cualquier ácido distinto al  $CO_2$  (es decir, un ácido fijo) por ingestión, administración intravenosa o producción; disminución de la producción renal de bicarbonato (como en la insuficiencia renal), o pérdida corporal directa de éste (como en la diarrea). El resultado es el mismo sin considerar que haya pérdida de bicarbonato o adición de iones de hidrógeno: menor concentración de bicarbonato en plasma y pH plasmático más bajo. La reacción de los riñones es un intento de elevar la concentración plasmática de bicarbonato hasta sus valores normales y en consecuencia normalizar el pH del plasma. Para hacerlo, estos órganos deben resorber todo el bicarbonato filtrado y contribuir con nuevo bicarbonato mediante el incremento de la producción y la excreción de  $NH_4^+$  y ácido titulable. Aunque esto es

lo que los riñones hacen, la concentración de bicarbonato permanecerá baja si la carga de ácido es muy grande o el problema se encuentra en estos órganos.

Del mismo modo en que ocurre compensación renal en caso de trastorno acidobásico respiratorio, se presenta compensación *respiratoria* en caso de trastorno metabólico. De manera específica la disminución del pH arterial estimula la ventilación y en consecuencia reduce la  $Paco_2$ , en tanto que el aumento del pH arterial retrasa la ventilación y permite que la  $Paco_2$  se incremente.

Hasta ahora el lector sagaz ha reconocido un problema potencial en la interpretación de los trastornos acidobásicos. Cuando cualquiera de estos trastornos se encuentra bien compensado, la  $Paco_2$  y la concentración de bicarbonato están elevadas o deprimidas en la misma dirección (p. ej., tanto la  $Paco_2$  como la concentración de bicarbonato son altas en la acidosis respiratoria bien compensada). Por lo anterior, ¿esta situación es en realidad una acidosis respiratoria con compensación renal o una alcalosis metabólica con compensación respiratoria? De modo similar tanto la  $Paco_2$  como la concentración de bicarbonato son bajas en la acidosis metabólica bien compensada. Sin embargo, en una situación de la vida real la compensación renal de los trastornos acidobásicos respiratorios puede ser casi completa, en tanto que la compensación respiratoria suele ser sólo parcial (después de todo, no es posible que el individuo deje de respirar para corregir el pH sanguíneo). Además sería raro no contar con información adicional en una situación clínica. Por ejemplo, es muy probable que la  $Paco_2$  elevada de un paciente con enfisema sea una acidosis respiratoria secundaria a ventilación trastornada, no una compensación de alcalosis metabólica. No obstante, los trastornos acidobásicos mixtos de la vida real suelen plantear un desafío al clínico.

## FACTORES QUE OCASIONAN QUE LOS RIÑONES GENEREN O MANTENGAN UN ESTADO DE ALCALOSIS METABÓLICA



En casos raros los riñones que por lo demás funcionan con normalidad transportan *de manera impropia* iones de hidrógeno y por tanto generan o mantienen un trastorno acidobásico, en este caso alcalosis metabólica. La concentración plasmática de bicarbonato está elevada en cualquier trastorno con acidosis metabólica. Este problema no es un defecto de la capacidad de los riñones para excretarlo; si la persona recibe una gran cantidad de bicarbonato, los riñones pueden excretar dicha carga sin que las concentraciones de éste se incrementen. El problema parece encontrarse en la *regulación* de la excreción de bicarbonato. Las situaciones más importantes en las que lo anterior se observa son: 1) contracción del volumen, 2) deficiencia de cloruro y 3) combinación de exceso de aldosterona y deficiencia de potasio. El suceso clave en todas estas circunstancias es la secreción excesiva de iones de hidrógeno (y a veces también de  $NH_4^+$ ) con producción de alcalosis metabólica, o bien falta de la respuesta usual a una alcalosis metabólica ya existente.

### Influencia de la contracción del volumen extracelular

La presencia de contracción del volumen corporal total, a causa de pérdida de sal, interfiere con la capacidad de los riñones para regular el bicarbonato de la manera apropiada. Como la concentración de bicarbonato es alta en cualquier caso de alcalosis metabólica, la reacción renal normal debe consistir en ajustar la secreción de iones de hidrógeno a un nivel un poco menor que el de la resorción completa de bicarbonato,

de modo que se permita la excreción del excesivo. Sin embargo, la contracción del volumen extracelular estimula no sólo la resorción de sodio sino también la secreción de iones de hidrógeno quizá como consecuencia de las altas concentraciones circulantes de aldosterona. La generación o el mantenimiento de la alcalosis metabólica en caso de contracción del volumen también pueden ocurrir cuando éste es normal o elevado pero el cuerpo "cree" que es bajo, específicamente en insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis hepática avanzada.

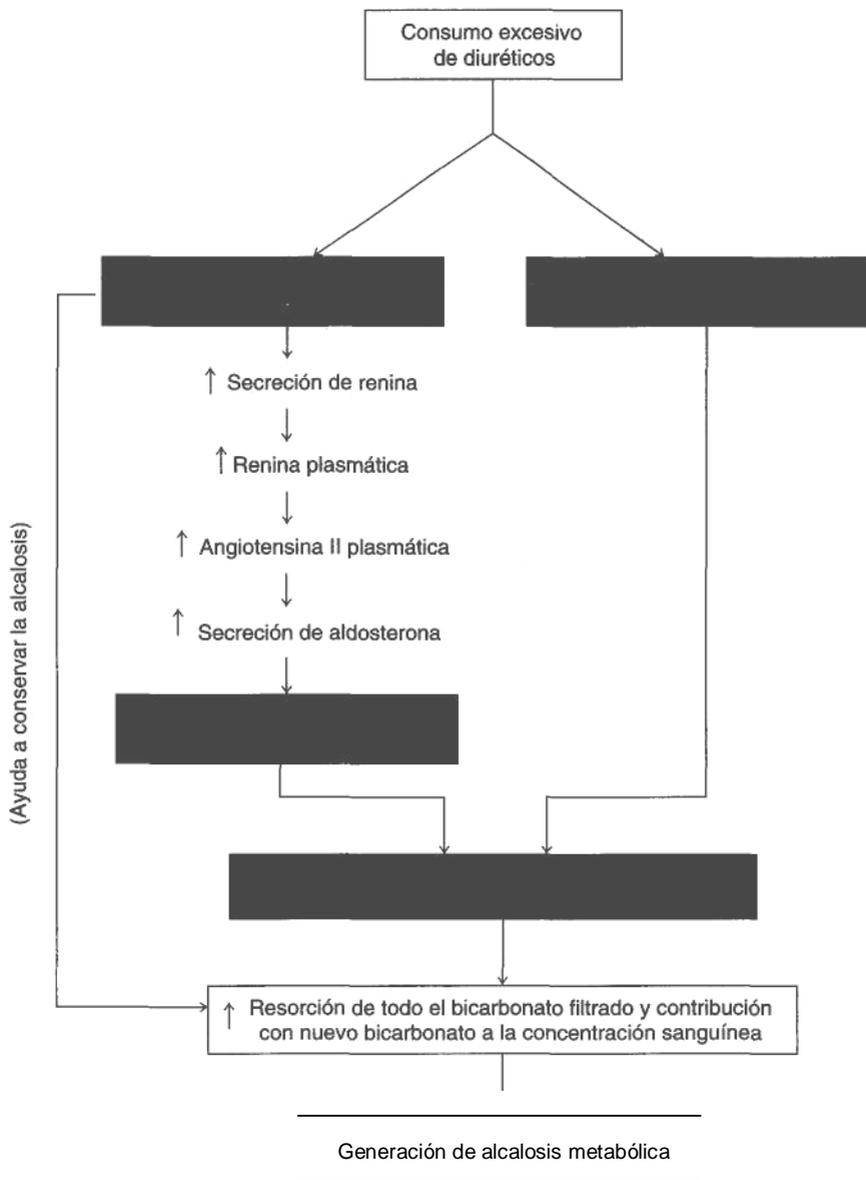
En la contracción del volumen suele activarse el sistema de renina y angiotensina, lo que estimula la secreción de aldosterona. Además de estimular la resorción de sodio, la aldosterona estimula la secreción de iones de hidrógeno por las células intercaladas del tipo A. El resultado neto consiste en que todo el bicarbonato filtrado se resorbe de modo que la concentración plasmática de éste, elevada de antemano, que acompaña a la alcalosis metabólica preexistente se conserva inalterada, y el pH plasmático permanece elevado. La orina, en vez de ser alcalina, como debe suceder cuando los riñones responden con normalidad a la acidosis metabólica, es un poco ácida.

### **Influencia de la deficiencia de cloruro**

Se ha hecho referencia a la contracción del volumen extracelular sin distinguir entre las pérdidas de sodio y cloruro como la causa porque la pérdida de cualquiera de estos iones conduce a contracción del volumen extracelular. Sin embargo, debe insistirse en que la deficiencia específica de cloruro, de manera independiente a la contracción del volumen extracelular y en adición a ésta, ayuda a conservar la alcalosis metabólica al estimular la secreción de iones de hidrógeno. Los motivos más frecuentes del agotamiento de cloruro son vómitos crónicos y consumo de diuréticos en cantidades excesivas. El resultado es que la excreción de bicarbonato se mantiene en esencia nula y la alcalosis metabólica no se corrige.

### **Influencia del exceso de aldosterona y la deficiencia simultánea de potasio**

Como ya se señaló, la aldosterona estimula la secreción de iones de hidrógeno. La deficiencia de potasio, por sí misma, estimula también débilmente la secreción de iones de hidrógeno y la producción de  $\text{NH}_4^+$  tubulares. No obstante, la combinación de deficiencia de potasio de grado incluso moderado y concentraciones altas de aldosterona estimula en forma notable la secreción tubular de iones de hidrógeno (la producción de  $\text{NH}_4^+$  se eleva también en grado importante). Como resultado los túbulos renales no sólo resorben todo el bicarbonato filtrado sino que además contribuyen de modo inapropiado con grandes cantidades de nuevo bicarbonato al cuerpo, y por tanto producen alcalosis metabólica. Obsérvese que en principio es posible que nada esté mal en relación con el equilibrio acidobásico: la alcalosis es generada en realidad por los propios riñones. Desde luego, si hubiera alcalosis de antemano esta combinación de aldosterona elevada y deficiencia de potasio no sólo impediría a los riñones reaccionar de modo apropiado sino que empeoraría la alcalosis. Este fenómeno es importante porque la combinación de aldosterona notablemente elevada con deficiencia de potasio ocurre en diversas situaciones clínicas, la más frecuente de las cuales es el empleo de diuréticos en cantidades excesivas (p. ej., a causa del uso inapropiado [o abuso] de estos fármacos para bajar de peso) que puede generar alcalosis metabólica (fig. 9-9).



**Figura 9-9.** Vía por la que el abuso de diuréticos produce alcalosis metabólica. La producción y la excreción de  $\text{NH}_4^+$  también se incrementan por la presencia de concentración elevada de aldosterona y deficiencia de potasio. La contracción del volumen extracelular, causada tanto por la aldosterona como por mecanismos no relacionados con ésta que aún no se aclaran, ayuda a mantener la alcalosis una vez que se generó. Si los diuréticos causaron también deficiencia de cloruro, esto a su vez contribuirá a la conservación de la alcalosis metabólica (no ilustrada).

## CONCEPTOS CLAVE



Para conservar el equilibrio acidobásico los riñones deben excretar ácidos o bases a un ritmo que iguale su ingreso neto al cuerpo.



La regulación del pH corporal consiste en regular las concentraciones de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PCO}_2$ ) y bicarbonato.



La adición o la pérdida de ácidos y bases fijos equivalen a remover o añadir bicarbonato.



Los ácidos y las bases fijos pueden ingresar al cuerpo mediante procesos digestivos, actividades metabólicas, soluciones intravenosas y procesos renales.



Bajo todas las condiciones los riñones deben recuperar casi todo el bicarbonato filtrado en la porción proximal de la nefrona, ya continuación añadir ácidos o bases en la porción distal en concordancia con su ingreso.



Los riñones excretan ácido mediante la titulación (acidificación) de las bases filtradas.



Los riñones también excretan ácido al convertir la glutamina en bicarbonato y amonio, excretar este último y devolver el bicarbonato a la sangre.



Los trastornos acidobásicos primarios que cambian la  $\text{Pco}_2$  o el bicarbonato pueden compensarse si se modifica la otra variable en la misma dirección, lo que preservará la proporción entre bicarbonato y  $\text{Pco}_T$ .



Algunas situaciones, inclusive la contracción del volumen y el exceso de aldosterona, pueden ocasionar que los riñones excreten demasiado ácido y en consecuencia generen alcalosis metabólica.



### PREGUNTAS DE ESTUDIO

- 9-1. Aun si el pH urinario es neutro (7.4), los riñones pueden seguir secretando ácido en forma de amonio. ¿Verdadero o falso?
- 9-2. Se observa que un paciente excreta 2 L de orina alcalina (pH, 7.6) que tiene una concentración de bicarbonato de 28 mmol/L. ¿Cuál es su tasa de excreción de ácido titulable?
- A. 56 mmol  
 B. Negativa  
 C. No puede determinarse sin contar con los datos del amonio

- 9-3. ¿Cuál de los siguientes es una carga de ácido en sí misma o genera una carga de ácido que los riñones deben excretar?
- A. Vómitos prolongados de secreciones gástricas
  - B. Ingesta de jugo de uva sin endulzar
  - C. Ingesta de jugo de uva endulzado
  - D. Administración intravenosa de lactato de sodio
- 9-4. La resorción tubular próxima! del bicarbonato filtrado comprende un par de transportadores: uno que importa el bicarbonato a través de la membrana apical y otro que lo exporta a través de la membrana basolateral. ¿ Verdadero o falso?
- 9-5. Durante un cuadro de acidosis metabólica, como el de la cetoacidosis diabética, la excreción renal de ácido disminuye bastante por debajo de las concentraciones normales. ¿ Verdadero o falso?
- 9-6. Dos pacientes tienen valores de pH plasmático de 7.39 y 7.41, respectivamente. ¿Cuál es su estado acidobásico?
- A. En uno es acidótico y en el otro, alcalótico
  - B. El estado de ambos es normal
  - C. No se cuenta con información suficiente para definirlo
- 9-7. Un paciente de enfisema experimenta dificultades para respirar durante un tiempo prolongado. ¿Cuál de las situaciones que siguen es la probable en este caso?
- A. Su  $P_{eO_2}$  es elevada
  - B. Su bicarbonato es bajo
  - C. Su orina tiene una acidez titulable alta
- 9-8. Desde una perspectiva acidobásica, 1 meq de ácido titulable en la orina equivale a 1 mmol de amonio. ¿ Verdadero o falso?

# Regulación del equilibrio de calcio y fosfato

10

## OBJETIVOS

---

*El estudiante comprende el equilibrio corporal del calcio y la manera en que los riñones participan en su regulación:*

- ▶ Señala la concentración plasmática de calcio total normal y la fracción de éste que se encuentra libre.
- ▶ Describe la distribución de calcio entre el hueso y el líquido extracelular, y la función del hueso en la regulación del calcio extracelular.
- ▶ Describe y compara las funciones del tubo digestivo y los riñones en el equilibrio de calcio.
- ▶ Describe y compara la osteólisis osteocítica y la remodelación ósea.
- ▶ Describe la función de la vitamina D en el equilibrio del calcio.
- ▶ Describe la síntesis de la forma activa de la vitamina D (calcitriol) y cómo se regula.
- ▶ Describe la regulación de la secreción de hormona paratiroidea y establece las principales acciones de esta hormona.

*El estudiante comprende el equilibrio corporal del fosfato y la forma en que los riñones participan en su regulación:*

- ▶ Describe el destino renal del fosfato.
- ▶ Describe de qué modo la hormona paratiroidea cambia la excreción renal de fosfato.

El calcio es una sustancia esencial para gran variedad de funciones corporales. Aunque obedece los principios del equilibrio de la ingesta y la excreción (como cualquier otra sustancia descrita en esta obra), la regulación del calcio plasmático es fundamentalmente distinta de la de las otras sustancias consideradas porque su equilibrio lo regulan tanto el tubo digestivo como el riñón. Además, como el potasio, las concentraciones plasmáticas de calcio son "amortiguadas" en forma poderosa por las grandes cantidades de calcio existentes (sobre todo en el hueso) que se intercambian con facilidad con las que se encuentran en el líquido extracelular (LEC).

Las escalas de tiempo del equilibrio del calcio que deben considerarse son dos: su transferencia rápida entre el LEC y otros tejidos corporales, y su lenta tasa de ingestión en el cuerpo y de excreción desde éste. El calcio del LEC representa sólo una fracción minúscula del calcio corporal total, pero su concentración tiene importancia crucial para el funcionamiento de las células excitables del cuerpo. Por ello, resulta esencial que la concentración de calcio libre en el LEC permanezca dentro de límites muy estrechos.

Una concentración demasiado baja produce el trastorno que pone en peligro la vida llamado tetania por calcio bajo (descrito más adelante). La regulación del calcio extra-celular momento a momento se logra no por equilibrio de su ingreso con la excreción renal, sino más bien por ingreso de calcio en el hueso y salida de calcio desde éste.

Las reservas óseas de calcio sirven como un sistema amortiguador gigantesco capaz de captar la entrada excesiva de éste al cuerpo y de proveerlo cuando tal ingreso no ocurre.



En esencia, el equilibrio del calcio en el LEC es el balance de la entrada en el hueso y la salida desde él, no desde el mundo exterior. Además del intercambio rápido por ingreso y egreso de calcio en el hueso se produce una regulación a largo plazo del calcio óseo total. En esta regulación los riñones desempeñan una función importante pero indirecta porque excretan cierta cantidad de calcio en la orina y participan en la producción de la forma activa de la vitamina D. Sin embargo, la regulación dominante del equilibrio corporal total de calcio se centra menos en la excreción y más en la absorción por el tubo digestivo. Es de interés, y contrasta con la mayor parte de las sustancias de las que se habló hasta estos momentos, que la absorción del calcio dietético es sólo parcial. De hecho la mayor parte del calcio que se ingiere con los alimentos pasa por el tubo digestivo y se elimina en el excremento. El calcio se resorbe y se secreta a la vez en el intestino. La tasa secretoria es más o menos constante, pero la fracción absorbida está regulada para que se convierta en una absorción neta que varía de pequeña a moderada. Cierta absorción neta es esencial para el mantenimiento del equilibrio del calcio óseo a largo plazo. La falta de calcio durante la etapa de crecimiento en la infancia produce un trastorno caracterizado por debilidad ósea que se denomina raquitismo y la pérdida de calcio durante la edad adulta conduce a osteomalacia u osteoporosis.<sup>1</sup>

Las concentraciones plasmáticas normales de calcio se aproximan a 10 mg/dl (2.5 mmol/L o 5 meq/L). El calcio existe en el cuerpo en tres formas principales. Primera, casi la mitad se halla en la forma ionizada libre ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Ésta es la única forma con actividad biológica en los órganos blanco. Segunda, cerca de 15% se encuentra incorporado en complejo con aniones con pesos moleculares hasta cierto punto bajos, como citrato y fosfato. Tercera, el restante 40% se enlaza de manera reversible con proteínas plasmáticas. El calcio del LEC es la fuente del que entra en las células por los canales que llevan su nombre y es el que desencadena la excitación de hormonas y neurotransmisores, y produce señales para la contracción de las células de los músculos liso y cardiaco.

Una segunda función del calcio extracelular es la regulación del umbral para la excitación de las células nerviosas y musculares. Esta función se encuentra por completo separada de la que tiene como catión que ingresa a través de los canales de las membranas. El calcio se fija en forma reversible a las superficies de las membranas e influye en el campo eléctrico que todos los canales de compuerta de voltaje perciben, con inclusión específica de los canales del sodio. Las concentraciones bajas de calcio engañan a los canales y los hacen percibir más despolarización de la que en realidad se produce, lo que ocasiona el disparo espontáneo de las neuronas motoras. Este disparo desencadena a su vez un fenómeno de contracción muscular inapropiada llamado *tetania por calcio bajo*. Si es de gravedad suficiente, culmina en paro respiratorio a causa de espasmo de los músculos ventilatorios.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> El raquitismo, la osteomalacia y la osteoporosis se caracterizan por su contenido bajo de calcio en el hueso. A menudo el raquitismo y la osteomalacia se relacionan con *provisión* baja de calcio, por lo general debido a carencia de la vitamina D. La osteoporosis parece representar una *regulación* inapropiada, de modo que los procesos de formación y disolución sostenidas de hueso están dominados por la disolución de éste.

<sup>2</sup> Aun cuando el calcio que se encuentra en el medio extracelular es necesario para desencadenar la liberación de neurotransmisores desde las neuronas motoras (la falta de calcio bloquea por completo este proceso), el calcio bajo produce estimulación muscular excesiva porque se manifiesta hiperexcitabilidad del músculo a concentraciones de calcio que están bastante por arriba de las extremadamente bajas requeridas para bloquear la excitación.

Una de las influencias más importantes que actúan sobre la magnitud de la fijación de calcio a las membranas nerviosas es el pH plasmático. La albúmina sérica tiene muchos sitios amónicos que fijan de manera reversible protones y calcio. Estos iones compiten por la ocupación de los sitios de fijación. Conforme el pH aumenta, los protones se disocian y los iones de calcio toman su lugar, por lo que la concentración de iones de calcio libres disminuye. A su vez esto tiende a reducir la fijación de calcio a las membranas celulares. En consecuencia el individuo que experimenta alcalosis aguda es más susceptible a la tetania, en tanto que el que tiene acidosis no la manifestará a las concentraciones plasmáticas de calcio suficientemente bajas para producir síntomas en las personas normales.

## **SITIOS EFECTORES PARA EL EQUILIBRIO DEL CALCIO**

### **Tubo digestivo**

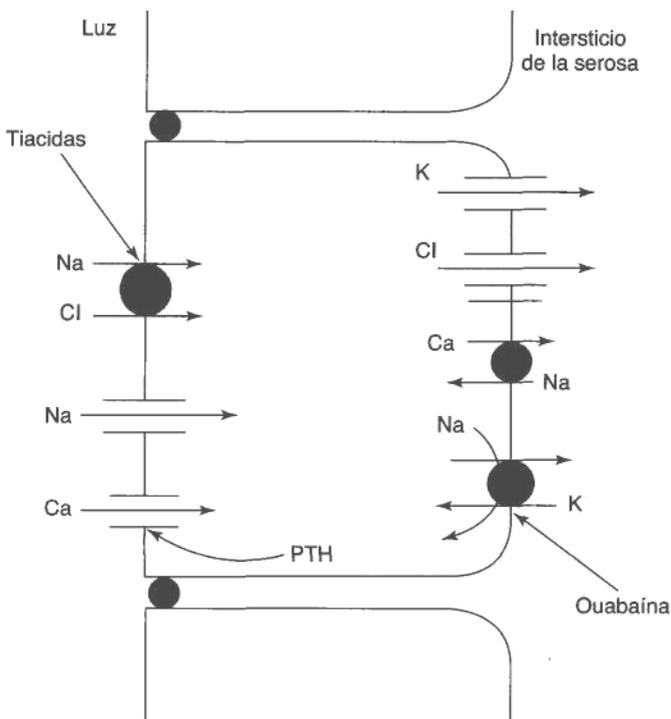
Como ya se mencionó, y en contraste con el sodio, el cloruro y el potasio, la mayor parte del calcio ingerido no suele absorberse desde el intestino y deja el cuerpo incorporado en el excremento. Por tanto, los cambios en el sistema de transporte activo que mueve el calcio de la luz intestinal a la sangre pueden resultar en grandes incrementos o disminuciones de su absorción. El control hormonal de este proceso de absorción es el medio principal para regular desde el punto de vista homeostático el equilibrio corporal total del calcio.

### **Riñones**

Los riñones controlan el calcio mediante filtración y resorción. Cerca de 60% del calcio plasmático es filtrable; el resto se fija a proteínas plasmáticas. La mayor parte de la resorción de calcio ocurre en el túbulo proximal (alrededor de 60% de la carga filtrada) y la del restante en la rama gruesa ascendente del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el sistema del conducto colector. En términos globales la resorción es de 97 y 99% en condiciones normales.

La resorción de calcio en el túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle es sobre todo pasiva y paracelular, y las fuerzas electroquímicas que la impulsan dependen de maneras directa o indirecta de la resorción de sodio. En contraste, la resorción del calcio en los segmentos más distales de la nefrona es activa y transcelular. En el túbulo distal, el calcio ingresa a través de la superficie luminal por canales que le son específicos y sale a través de la membrana basolateral en forma activa mediante una combinación de actividad de trifosfatasa de Ca y adenosina (ATP-asa) y un antiportador de Na-Ca (fig. 10-1). El túbulo distal es el sitio en el que la regulación endocrina del calcio renal se ejerce.

La cantidad de calcio que se excreta en la orina es en promedio igual a la cantidad neta de nuevo calcio que se añade al cuerpo a través del tubo digestivo; por tanto los riñones ayudan a conservar un equilibrio estable del calcio corporal total. Sin embargo, la modificación de la excreción renal en respuesta a los cambios en la ingesta dietética es mucho menor que las reacciones equivalentes al sodio, el agua o el potasio dietéticos. Por ejemplo, sólo cerca de 5% de un incremento dietético de calcio aparece en la orina, en tanto que casi la totalidad del incremento de la ingesta de agua y sodio lo hace con prontitud. El motivo consiste en que la mayor parte del incremento dietético jamás entra a la sangre porque no se absorbe por el tubo digestivo. En contraste, cuando la ingesta dietética de calcio se reduce a niveles en extremo bajos ocurre una reducción lenta de su concentración urinaria, pero algo continúa apareciendo en la orina durante semanas.



**Figura 10-1.** Vías mayores de transporte en el túbulo contorneado distal que muestran los mecanismos de resorción del calcio. La membrana apical contiene el simportador de Na-Cl (NCC), que es el blanco de la inhibición que los diuréticos tiacídicos producen. Resulta de interés que la inhibición del NCC con diuréticos tiacídicos promueve la resorción de calcio (tal vez al incrementar el gradiente basolateral para el sodio y aumentar el intercambio entre Na y Ca). Por tanto, los diuréticos tiacídicos pueden reducir la pérdida de calcio que acompaña a la osteoporosis. Asimismo, se produce cierta resorción de sodio por los canales de sodio apicales (EnaC). El túbulo contorneado distal es también el sitio principal de resorción regulada de Ca por medio de los canales apicales de Ca (bajo el control de la hormona paratiroidea [PTH]) y un intercambiador basolateral de Na y Ca. Un defecto en el NCC ocasiona el síndrome de Gitelman que, como cabría esperar, produce diuresis, natriuresis y potasiuresis importantes pero que, de manera sorprendente, se caracteriza también por hipocalciuria, al parecer porque la concentración baja de calcio estimula la actividad del antiportador de Na-Ca y el calcio intracelular bajo resultante actúa como fuerza impulsora para la resorción apical.

¿Cómo operan los mecanismos homeostáticos renales en este caso? Puesto que el calcio se filtra y resorbe, pero no se secreta,

$$\text{Excreción de Ca} = \text{Ca filtrado} - \text{Ca resorbido}$$

Con base en lo anterior la excreción puede alterarse desde el punto de vista homeostático mediante el cambio de la carga filtrada o la tasa de resorción. Ambas cosas ocurren. Por ejemplo, ¿qué pasa cuando una persona incrementa su ingesta de calcio? La ingestión excede la excreción de manera transitoria, el equilibrio de calcio se establece y su concentración

plasmática puede incrementarse. (Sin embargo, recuérdese que el hueso actúa como un amortiguador gigantesco de calcio, de modo que el incremento de su concentración en el plasma es ligero.) El aumento de la concentración plasmática de calcio incrementa tanto su masa filtrada como su excreción. Al mismo tiempo, como se verá más adelante, la concentración plasmática de calcio aumentada desencadena cambios hormonales que disminuyen su resorción. El resultado neto de estas reacciones es mayor excreción de calcio.

Una amplia variedad de factores que no tienen como finalidad conservar la homeostasis del calcio también pueden influir en su excreción urinaria, sobre todo al estimular o inhibir su resorción tubular. Tales factores incluyen gran número de hormonas, iones, trastornos acidobásicos y fármacos.

Una de las influencias más importantes de esta clase sobre la resorción del calcio es el sodio. Es posible inducir un aumento o una disminución de la excreción urinaria de calcio con la simple administración o la suspensión de la ingesta de sal respectivamente. (Esta maniobra se utiliza en clínica cuando se desea disminuir o aumentar la cantidad de calcio contenida en el cuerpo.) La explicación consiste en que, como se describió antes, la resorción pasiva de calcio en el túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle depende de la resorción de sodio.

Un segundo factor también de gran importancia que influye en la resorción tubular de calcio pero que no tiene como finalidad conservar su homeostasis es la presencia de acidosis. Aunque su mecanismo no está claro, la acidosis inhibe de manera notable la resorción de calcio y por tanto incrementa su excreción. La alcalosis tiende a efectuar un ajuste en sentido opuesto: incrementa la resorción de calcio y reduce su excreción.

## Hueso

El hueso es un tejido complejo desde los puntos de vista estructural y fisiológico. Es el menos dilucidado, pero en ciertas maneras el de mayor importancia, de los principales sistemas efectores para la regulación del calcio. Es un depósito de primer orden de calcio y funciona como sistema amortiguador del calcio de importancia crucial. Cerca de 0.5 g de calcio se desplaza en vaivén entre el hueso y el plasma sanguíneo cada día. La mayor parte de la masa ósea la constituye una estructura proteínica resistente, sobre todo colágena, en la que cristales minerales duros (hidroxiapatita) se depositan. La hidroxiapatita es un complejo de iones de calcio, fosfato e hidroxilo.<sup>3</sup> Aunque muy dura, no posee la solidez uniforme de un ladrillo. Más bien la penetra un laberinto de pasajes minúsculos que contienen líquido (líquido del hueso), células (en especial osteocitos) y, en los pasajes de mayor tamaño, vasos sanguíneos. La composición del líquido del hueso que hace contacto directo con la hidroxiapatita es distinta a la del plasma sanguíneo y del LEC en otras partes del cuerpo. Es motivo de sorpresa que su concentración de calcio es más baja (y la de potasio mucho más alta) que la del plasma. Todas las superficies óseas que son sitios potenciales de comunicación entre el hueso y el plasma sanguíneo están cubiertas por un revestimiento de células (la "membrana ósea") que separa el líquido del hueso de los otros líquidos corporales. Estas células son principalmente versiones aplanadas de los osteoblastos activos que participan en la formación del hueso. Se carece de detalles acerca de los procesos de transporte a través de la membrana ósea, pero el paso

<sup>3</sup> Las apatitas son una clase de compuestos con fórmulas estructurales variables que suelen incluir calcio, fosfato y un anión como fluoruro, cloruro o hidróxido. Las apatitas del hueso son una mezcla de estas variedades, pero la que predomina es la hidroxiapatita.

de calcio desde el líquido del hueso hacia el plasma ocurre corriente arriba (contra un gradiente de concentración) y por ello debe comprender una etapa de transporte activo. Se cree que los osteocitos situados en la profundidad del hueso se comunican entre sí y con las células de la superficie por medio de extensiones celulares largas que entran en interfase entre sí mediante uniones de intersticio. El calcio puede desplazarse en vaivén entre la sangre y los espacios internos del hueso a través de esta redcilla celular.

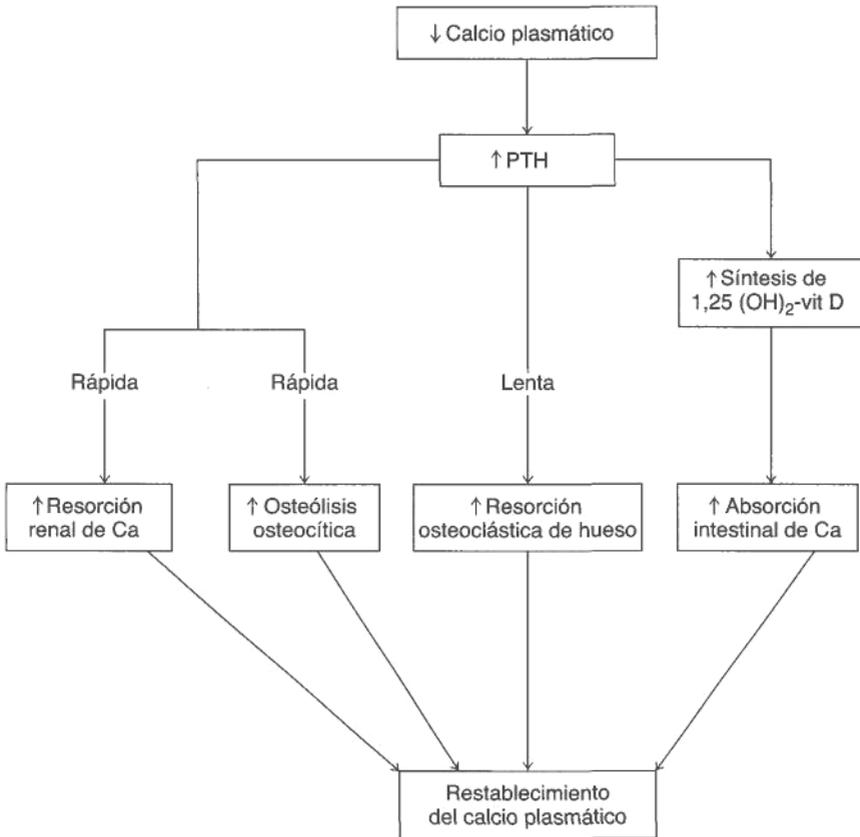
El movimiento del calcio a través de la membrana ósea constituye el sistema amortiguador de acción rápida que protege el plasma sanguíneo contra las grandes oscilaciones de la concentración de calcio. Con frecuencia este proceso se denomina *osteólisis osteocítica*. Un segundo proceso de flujo que abarca el calcio, denominado *remodelación* ósea, afecta la estructura ósea a largo plazo pero no participa de modo directo en la regulación rápida del calcio plasmático. En la remodelación participan células multinucleadas gigantes llamadas *osteoclastos* que producen pequeñas fositas por erosión en la matriz ósea. Los osteoblastos los siguen de cerca y van llenando esas fositas con nueva matriz ósea. Aunque el flujo diario de calcio correspondiente a la remodelación es menor que el que caracteriza a la osteólisis osteocítica a través de la membrana ósea, el desequilibrio en el proceso de remodelación durante un periodo prolongado genera trastornos patológicos del hueso como la osteoporosis.

## CONTROL HORMONAL DE LOS SITIOS EFECTORES

La regulación del calcio se logra de modo primordial por las acciones de dos hormonas: la forma activa de la vitamina D —1,25-(OH)<sub>2</sub>D— y la hormona paratiroidea (PTH), una hormona peptídica que las glándulas paratiroides producen. La forma activa de la vitamina D actúa sobre todo por estimulación de la absorción intestinal de calcio y fosfato. En los niños (que están creciendo) esto garantiza una provisión de sustrato para la formación de hueso y en los adultos asegura la provisión necesaria para reemplazar la disolución sostenida de hueso. La PTH tiene diversas acciones, una que es clave consiste en disolver el hueso y desplazar el calcio hacia la sangre. La PTH estimula la membrana ósea para que desplace el calcio a corto plazo y mediante señales paracelulares enviadas por los osteoblastos estimula también los osteoclastos para que resorban hueso (fig. 10-2). Estos procesos protegen el cuerpo contra la tetania por calcio bajo. En pocas palabras, la forma activa de la vitamina D regula lo que entra de calcio al cuerpo y la PTH lo hace con el que se encuentra en el LEC.

### Vitamina D

El término vitamina D denota una familia de moléculas con relaciones estrechas que se derivan del colesterol. Un miembro de esta familia, la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), se sintetiza por acción de la radiación ultravioleta sobre el 7-deshidrocolesterol que se encuentra en la piel. En condiciones normales el precursor 7-deshidrocolesterol está presente en cantidades suficientes para evitar la limitación de la producción de vitamina D<sub>3</sub>. Por ello, la síntesis de la vitamina D<sub>3</sub> depende mucho de la exposición a la luz solar, que a su vez depende del clima, la latitud, la ropa utilizada y otros factores. La vitamina D<sub>3</sub>, como el colesterol, es una molécula de 27 carbonos que contiene un grupo hidroxilo. Otro miembro de la familia es la vitamina D<sub>2</sub>, que se ingiere en los alimentos, en específico los de origen vegetal. La vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) difiere en términos químicos de la vitamina D<sub>3</sub> por un grupo metilo adicional y un doble enlace entre dos de los carbonos. Es la forma de vitamina D que suele añadirse como complemento a los alimentos. Estos dos miembros de la familia de la vitamina D actúan de manera idéntica. El término vitamina D se refiere tanto a la D<sub>2</sub> como a la D<sub>3</sub>.



**Figura 10-2.** Reacción a la concentración plasmática reducida de calcio. La secreción de hormona paratiroidea (PTH) se incrementa de manera aguda en respuesta a la disminución de la concentración plasmática de calcio. La PTH estimula la osteólisis osteocítica de inmediato, a lo que sigue aumento de la resorción renal de calcio. La resorción osteoclástica de hueso aumenta en una escala de tiempo más lenta y el incremento de la síntesis de calcitriol en el riñón conduce a mayor absorción de calcio dietético por el tubo digestivo.

Como tal, la vitamina D es inactiva (es decir, ni la vitamina  $D_2$  ingerida ni la vitamina  $D_3$  formada en la piel tienen actividad biológica importante). Estos compuestos deben someterse a cambios metabólicos dentro del cuerpo antes de poder influir en sus células blanco. El hígado hidroxila la vitamina D circulante en la posición 25 y después las células tubulares proximales de los riñones vuelven a hidroxilarla en la posición 1 para originar un derivado del colesterol que contiene tres grupos hidroxilo. (Cuando se forma a partir de la vitamina  $D_3$ , se denomina *calcitriol*. Ésta es la forma de vitamina D [1,25-dihidroxit vitamina D o  $1,25-(OH)_2D$ ] que ejerce sus acciones sobre las células blanco.) Con base en esta descripción debe quedar claro que la molécula que en realidad ejerce sus acciones sobre los tejidos blanco es una hormona, no una vitamina, porque se elabora en el cuerpo. Por lo anterior, esta hormona suele llamarse forma *activa* de la vitamina D.



La acción principal del calcitriol es estimular la absorción activa de calcio y fosfato por el intestino. Los detalles de cómo se absorbe el calcio y de qué manera regula esta función el calcitriol no son claros. Sin embargo, es probable que el calcio ingrese desde la luz intestinal en forma pasiva a través de canales selectivos de este ion, se fije de modo reversible a proteínas citosólicas fijadoras móviles (llamadas *calbindinas*) que permiten al calcio atravesar la célula sin elevar la concentración de calcio libre y después se transporte de modo activo hacia el exterior por el lado basolateral de la célula por acción de una ATP-asa de Ca. Una función del calcitriol consiste en estimular la síntesis de las proteínas que participan en estas etapas. Además el calcitriol tiene ciertas acciones independientes sobre el hueso que no están del todo claras. Asimismo estimula la resorción tubular renal de calcio y fosfato. Las influencias del calcitriol sobre el hueso y el riñón son mucho menos importantes que las que ejerce sobre el tubo digestivo para estimular la absorción de calcio y fosfato.

El suceso principal en la deficiencia de vitamina D es la absorción disminuida de calcio por el intestino, que ocasiona menor disponibilidad de este ion para la formación y la reformación de hueso. En los niños, la matriz proteínica ósea recién formada no se calcifica con normalidad por la baja disponibilidad de calcio y esto conduce a la enfermedad denominada raquitismo.

## PTH

El tubo digestivo, el riñón y el hueso están sujetos a regulación directa o indirecta de la PTH. Su vida media en el plasma es muy breve ( $< 10$  min) y su secreción se encuentra bajo el control, de momento a momento, de la concentración de calcio en el LEC que baña las células de las glándulas paratiroides. La concentración plasmática de calcio disminuida estimula la secreción de PTH y la concentración plasmática incrementada la inhibe. La concentración extracelular de calcio actúa en forma directa sobre las glándulas paratiroides mediante fijación a una nueva clase de receptores enlazados con proteína G cuyos ligandos son cationes divalentes. El receptor de calcio se acopla por medio de una proteína G intracelular a una cascada de señalamiento que inhibe la secreción de PTH. Por tanto, el calcio extracelular bajo estimula la secreción de PTH al remover la inhibición tónica. Éste es un sistema regulador sensible que tiene como finalidad mantener el calcio plasmático libre en una concentración aproximada de 5 mg/dl.

El fosfato afecta también la secreción de PTH: el fosfato elevado estimula la secreción de esta hormona al estimular la capacidad de la glándula paratiroides para sintetizarla, de modo que las concentraciones crónicamente elevadas de fosfato producen altas concentraciones de PTH. El calcitriol tiene efectos inhibidores más lentos (descritos más adelante), pero el calcio es el regulador *agudo* primario.

La PTH ejerce por lo menos cuatro efectos definidos sobre la homeostasis del calcio (que se resumen en la fig. 10-2):



1. Incrementa el paso de calcio del hueso al LEC al estimular la osteólisis osteocítica (el proceso de recuperación rápida de calcio) y la resorción lenta efectuada por los osteoclastos. De esta manera la enorme reserva de calcio contenida en el hueso queda disponible para la regulación de su concentración extracelular.
2. La PTH estimula la activación de la vitamina D como se describió antes (y esta hormona incrementa luego la absorción intestinal de calcio). La concentración

sanguínea de calcitriol está sujeta al control fisiológico de la PTH. El punto principal de control es la segunda etapa de la hidroxilación, es decir, la que ocurre en los riñones. La PTH estimula esta etapa. La acción es altamente adaptativa. Si el calcio plasmático disminuye, el incremento subsecuente de la PTH estimula de inmediato el transporte de calcio desde el hueso, con lo que las concentraciones plasmáticas de éste se restauran y también se estimula su captación (por acción del calcitriol) desde el tubo digestivo. Esto garantiza que ingresará en el cuerpo una cantidad suficiente de nuevo calcio para reemplazar el que "se tomó prestado" del hueso.

3. La PTH incrementa la resorción tubular renal de calcio, en especial mediante una acción sobre el tabulo contorneado distal. En esta localización incrementa la entrada de calcio por la membrana apical a través de los canales de este ion. Esta captación aumentada de calcio desde la luz estimula su expulsión basolateral (por una combinación de actividades de la ATP-asa de Ca y el antiportador de Na-Ca) y en consecuencia disminuye su excreción urinaria.<sup>4</sup>
4. *Reduce* la resorción tubular proximal de fosfato y por tanto aumenta su excreción urinaria y disminuye su concentración extracelular.

El valor de adaptación de los tres primeros efectos debe ser evidente: todos ellos dan por resultado una concentración extracelular de calcio más alta y por ello compensan la concentración más baja de éste que al principio estimuló la secreción de PTH. En cuanto al cuarto efecto, cuando la PTH actúa sobre el hueso se liberan de él tanto calcio como fosfato hacia la sangre.



De manera similar la forma activa de la vitamina D estimula la absorción intestinal tanto de calcio como de fosfato. En consecuencia, los procesos que restablecen la concentración normal de calcio al mismo tiempo tienden a elevar la de fosfato por arriba de sus valores normales. Sin embargo, el fosfato plasmático en realidad no aumenta a causa de la *inhibición* de la resorción tubular de fosfato ejercida por la PTH. De hecho, este efecto es tan potente que el fosfato plasmático puede disminuir cuando las concentraciones de PTH están elevadas. La presencia simultánea de grandes concentraciones tanto de calcio como de fosfato pueden producir trastornos patológicos en diversos tejidos, inclusive los de corazón y los vasos sanguíneos, porque esta situación incrementa la formación de complejos insolubles de fosfato de calcio.<sup>5</sup>

En contraste con el estado antes descrito, el aumento de la concentración extracelular de calcio reduce la secreción de PTH y por tanto produce incremento de las pérdidas urinarias y fecales de calcio, y movimiento neto de este ion desde el LEC hacia el hueso.

La PTH tiene otras funciones en el cuerpo, pero los cuatro efectos descritos constituyen los principales mecanismos mediante los que integra los diversos órganos y tejidos en la regulación de la concentración extracelular de calcio.

<sup>4</sup> Los diuréticos más potentes y que se prescriben con más frecuencia (llamados diuréticos de "asa" porque inhiben la resorción de sodio en la rama gruesa ascendente del asa de Henle) tienen el efecto secundario de disminuir también la absorción de calcio. Otra clase de diuréticos, las llamadas tiacidas, poseen efectos en cierto grado más débiles. Inhiben la resorción de sodio pero no en el asa, sino en el túbulo distal, al bloquear el simportador de Na-Cl. Es de interés que *incrementan* la resorción de Ca por un mecanismo que hiperpolariza las células y estimula el ingreso de Ca a través de la membrana apical.

<sup>5</sup> La química de los fosfatos de calcio es compleja porque el Ca y el fosfato pueden combinarse en diferentes proporciones estequiométricas, y la tendencia de cualquiera de ellos a precipitarse depende de las concentraciones no sólo de uno u otro, sino también de otras sustancias.

El hiperparatiroidismo primario, resultante de un defecto primario de las glándulas paratiroides (p. ej., un tumor secretor de hormona), ilustra las acciones de la PTH. El exceso de esta hormona fomenta la resorción de hueso, lo que conduce a su adelgazamiento y a la formación de áreas o quistes por completo desprovistos de calcio. El calcio plasmático aumenta y el fosfato del plasma disminuye; esto último se debe a incremento de la excreción urinaria de fosfato. El calcio plasmático incrementado se deposita en diversos tejidos corporales, entre ellos los riñones, en los que puede formar cálculos. Una aparente paradoja consiste en que la excreción urinaria de calcio se *incrementa* a pesar de que la PTH aumenta su resorción tubular. La razón radica en que la concentración plasmática elevada de calcio inducida por los efectos de la PTH sobre el hueso (y mediante el calcitriol sobre la carga de calcio que ingresa al cuerpo desde el tubo digestivo) ocasiona que su carga filtrada aumente aún más que su tasa de resorción. Como la carga filtrada es tan grande, queda también una mayor cantidad que *no* se resorbe (es decir, que se excreta). Este resultado explica con toda claridad la necesidad de tomar en cuenta tanto la filtración como la resorción (y la secreción, si es importante) cuando se analizan los cambios excretorios de cualquier sustancia.

## REVISIÓN GENERAL DE LA REGULACIÓN DEL FOSFATO

Hasta ahora la regulación renal del fosfato casi siempre se mencionó en el contexto de otros tópicos como la resorción de sodio o la acidificación de la orina. A continuación se revisan ciertos aspectos clave de la regulación renal del fosfato porque el control de su excreción urinaria es una vía mayor para la regulación homeostática del equilibrio del fosfato corporal total.

Alrededor de 5 a 10% del fosfato plasmático está fijo en proteínas, de modo que la cantidad restante de 90 a 95% es filtrable a nivel del corpúsculo renal. En condiciones normales cerca de 75% de este fosfato filtrado se resorbe de manera activa, casi por completo en el túbulo proximal (en simporte con sodio).

Como sucede con otras sustancias reguladas por filtración y resorción tubular, la tasa de excreción de fosfato puede cambiarse si se altera la masa filtrada o la masa resorbida por unidad de tiempo. De hecho, inclusive un aumento hasta cierto punto pequeño de la concentración plasmática de potasio (y por tanto de la carga filtrada) puede producir aumentos relativamente grandes de su excreción. Esto ocurre cuando la concentración plasmática de fosfato se eleva como resultado del incremento de su ingesta dietética o de la liberación desde el hueso. El fosfato se resorbe por un sistema tubular de máximo limitado ( $T_m$ ) y la carga filtrada normal es justo un poco mayor que el valor  $T_m$ . Por lo anterior la mayor parte del fosfato filtrado se resorbe, pero algo se fuga en la orina. (Recuérdese que este fosfato es el encargado de aceptar iones de hidrógeno en el conducto colector y es el ion primario a cargo de la acidez titulable.) Esto también significa que la capacidad de resorción se satura a cargas filtradas normales, de modo que cualquier incremento en la carga que se filtra no hace más que aumentar la cantidad que se excreta. Como ya se mencionó, la acidosis sistémica promueve la liberación de calcio y fosfato desde el hueso. El aumento del fosfato plasmático y en consecuencia de su carga filtrada significa que hay más amortiguador titulable en el túbulo colector para ayudar a remover el exceso de iones de hidrógeno que promovió la descarga de fosfato.

Los cambios en las concentraciones de PTH y calcitriol no están "diseñados" para mediar la relación homeostática entre el fosfato dietético y la resorción tubular

de fosfato. No obstante, como se observó, en todas las ocasiones en que la concentración de hormona paratiroidea aumenta o disminuye, la resorción de fosfato se inhibe o estimula con gran intensidad respectivamente. Se sabe que otras hormonas también alteran la resorción de fosfato (p. ej., la insulina la aumenta y el glucagon la reduce).

Gran parte de los aspectos fisiológicos descritos se ilustra mediante la insuficiencia renal, en la que la tasa baja de filtración glomerular limita la capacidad de los riñones para excretar diversas sustancias, en específico fosfato. Una complicación casi universal de la insuficiencia renal crónica es la concentración elevada de fosfato (hiperfosfatemia). Otro hallazgo frecuente lo constituyen las concentraciones altas de PTH. La PTH elevada estimula la resorción ósea excesiva, lo que produce osteoporosis. Éste es un ejemplo de hiperparatiroidismo *secundario* (no primario) porque el problema patológico no se encuentra en la propia glándula, sino en las señales que la activan. Un objetivo del tratamiento de la hiperfosfatemia que se relaciona con la insuficiencia renal crónica es reducir la absorción de fosfato por el tubo digestivo. Esto se logra mediante la administración de grandes dosis de calcio. El calcio forma complejos con el fosfato en el tubo digestivo, lo que reduce la disponibilidad de fosfato absorbible. Las concentraciones elevadas de PTH en un paciente normal *deben* ordenar a los riñones que produzcan calcitriol, pero en la insuficiencia renal crónica una complicación adicional es la capacidad reducida para sintetizarlo. Otra intervención clínica en este caso consiste en proveer calcitriol exógeno. Esta hormona suprime la expresión del gen de la PTH en la glándula paratiroides. El calcitriol debe incrementar la absorción de fosfato en el tubo digestivo, justo lo que se trata de inhibir, pero su capacidad para disminuir la síntesis de PTH es más importante porque reduce la resorción excesiva de hueso estimulada por esta hormona. Por este motivo la administración de calcitriol es una medida clínica útil.

## CONCEPTOS CLAVE

---



*La regulación del calcio plasmático de momento a momento comprende sobre todo el flujo de éste entre el hueso y el plasma masque su entrada y su salida del cuerpo.*



*La acción más importante de la vitamina D es garantizarla absorción adecuada de calcio por el tubo digestivo.*



*La PTH es esencial tanto para conservar el flujo apropiado de calcio entre hueso y plasma como para mantener concentraciones adecuadas de vitamina D.*



*Conservar las concentraciones de fosfato dentro de los límites normales permite la recuperación normal de calcio desde el hueso.*



## PREGUNTAS DE ESTUDIO

10-1. La acción más importante de la vitamina D es estimular:

- A. El depósito de calcio en el hueso
- B. La resorción de calcio desde el hueso
- C. La absorción de calcio por el tubo digestivo
- D. La resorción de calcio en el túbulo renal

10-2. La PTH estimula la secreción de fosfato en el túbulo proximal. ¿ Verdadero o falso?

10-3. En respuesta a la disminución repentina de calcio plasmático, ¿de dónde proviene la mayor parte del calcio para restaurar sus concentraciones en el plasma?

- A. De los túbulos renales
- B. Del hueso
- C. Del tubo digestivo

10-4. Cuando el calcio se resorbe desde el hueso con rapidez, ¿de que manera se obtiene de los cristales óseos para llegar al plasma? Explicar la respuesta.

- A. Sólo se difunde hacia afuera del hueso
- B. Lo captan los osteoclastos
- C. Lo captan los osteocitos



# Respuestas a las preguntas de estudio



## CAPÍTULO 1

- 1-1. La respuesta correcta es falso. Todos los glomerúlos están en la corteza.
- 1-2. La respuesta correcta es ninguno. La mayor parte de la sangre medular la aportan las arteriolas eferentes que se encuentran cerca del borde corticomedular. Una pequeña fracción puede provenir de las arterias corticales radiales. Todos estos vasos se hallan en la corteza.
- 1-3. La respuesta correcta es no. Es posible que la sustancia *T* se haya filtrado, pero también podría entrar en los túbulos por secreción hacia su interior.
- 1-4. La respuesta correcta es no. Es factible que no se secretara ni filtrara, pero hay otra posibilidad: la sustancia *V* puede haberse filtrado o secretado, pero toda la que entra en la luz por estas vías puede resorberse por completo. Muchas sustancias pertenecen a esta categoría.
- 1-5. La respuesta es ninguna. Durante la filtración glomerular, las sustancias filtradas pasan *alrededor de*, las células endoteliales (a través de fenestraciones) y alrededor de los podocitos. Desde el punto de vista topológico, el espacio de Bowman se continúa con el ambiente externo; por ello, una sustancia filtrada puede pasar de la sangre a la vejiga y excretarse sin cruzar membrana plasmática alguna.
- 1-6. La respuesta es no. *Filtrado con libertades* un término que significa que el ion o la sustancia que se filtran lo hacen en la misma proporción que el volumen que lo ha hecho. Si 20% del volumen se filtró, en consecuencia lo hace 20% de la sustancia filtrada con libertad, lo que significa que 80% *no* se filtra y pasa a las arteriolas eferentes y los capilares peritubulares.
- 1-7. La respuesta es corteza. Las células de la mácula densa son parte del aparato yuxtglomerular, que se halla próximo a los glomerúlos, cuya totalidad se encuentra en la corteza.
- 1-8. La respuesta es sí. Se produce resorción neta de volumen en la médula bajo todas las circunstancias. Por equilibrio de masas, esto requiere que el volumen resorbido deje la médula. La única manera de que las sustancias resorbidas salgan del glomerúlo es hacia la sangre. El flujo sanguíneo de salida es un poco mayor que el flujo de entrada.

## CAPÍTULO 2

- 2-1. La respuesta correcta es falso. El término *filtrado con libertad* significa que no hay restricción o tamizado por la barrera de filtración. Como en condiciones normales se filtra cerca de 20% del volumen plasmático, en consecuencia también se filtraría 20% de la sustancia *X*.

- 2-2. La respuesta es 125 mg/min. La cantidad de cualquier sustancia filtrada por unidad de tiempo es el producto de la TFG y la concentración plasmática filtrable de la sustancia, en este caso 125 ml/min x 100 mg/100 ml (1 di = 100 ml).
- 2-3. Cerca de 40% del calcio que se encuentra en el plasma está fijo en proteínas y por tanto no es filtrable.
- 2-4. Si las proteínas se filtraran con libertad, lo harían en proporciones de 100 mg/L x 100L/día = 10 g/día. Sin embargo, no es posible calcular un valor exacto a partir de estos datos porque el peso molecular es lo suficientemente elevado para que cierto "tamizado" ocurra. Alguna cantidad se filtraría, pero no 10 g/día.
- 2-5. 1) Constricción de las células glomerulares mesangiales y en consecuencia reducción de la  $K_r$ . 2) Disminución de la presión arterial y por tanto de la  $P_{GC}$ - 3) Constricción de la arteriola aferente y por ello reducción de la  $P_{GC}$ . 4) Dilatación de la arteriola eferente y como resultado reducción de la  $P_{GC}$ .
- 2-6. Podría incrementar  $K$ , (es decir, cambio de la permeabilidad hidráulica de las membranas glomerulares o del área de superficie disponible para la filtración).
- 2-7. El FSR no mostrará cambio alguno porque el fármaco carece de efecto sobre la resistencia vascular renal total. La TFG aumentará a causa del gran incremento de la  $P_{GC}$ . En consecuencia la fracción de filtración aumentará. (Recuérdese algo más acerca de la TFG: como la tasa de filtración aumenta, ocurrirá un incremento mayor que el promedio en la  $\pi_{GC}$  a lo largo de los glomérulos y esto superará cierta parte del efecto de incremento de la TFG producido por el aumento de la  $P_{GC}$ ; como resultado, la TFG no aumentará tanto en proporción como la  $P_{GC}$ ).
- 2-8. La respuesta es C. La presión arterial disminuye en 33%, pero la autorregulación impide que el FSR disminuya en proporción directa. Puesto que la autorregulación no es perfecta, ocurrirá cierta disminución, pero no de 33%.

## CAPÍTULO 3

- 3-1. La respuesta es C. Las *unidades* de depuración son de volumen por tiempo, no de masa por tiempo.
- 3-2. La respuesta es más baja. La tasa de depuración metabólica incluye todas las vías de eliminación; su valor es la depuración renal más todas las otras.
- 3-3. La respuesta es C.  $C_{in} = U_{in}V/P_{in}$ . Cuando  $P_{in}$  aumenta, no ocurre cambio en  $C_{in}$  porque  $U_{in}$  se incrementa en una cantidad idéntica. En otras palabras, la masa de inulina filtrada y excretada se incrementa, pero el volumen del plasma que la inulina provee no se altera (es decir, está por completo depurado de inulina).
- 3-4. 1. La sustancia *A* es una gran molécula que se filtra mal por el glomérulo. 2. La sustancia *A* está fija, al menos en parte, en proteínas plasmáticas. 3. La sustancia *A* se resorbe.
- 3-5. La sustancia *B* se secreta por los túbulos.
- 3-6. PAH; creatinina; inulina; urea; sodio; glucosa.
- 3-7. La respuesta es 0.01. La cantidad excretada de sodio es la siguiente: 75 mmol/L x 2 ml/min x 0.001 L/ml = 0.15 mmol/min. Como el sodio se filtra con libertad, la cantidad filtrada es la TFG x  $P_{Na}$ , y la TFG es la misma que  $C_{in}$ . TFG =  $C_{in} = 50 \text{ mg/L} - 1 \text{ mg/L} \times 2 \text{ ml/min} = 100 \text{ ml/min}$  o 0.1 L/min. Sodio filtrado = 150 mmol/L x 0.1 L/min = 15 mmol/min. Por tanto, la fracción de la carga filtrada que se excreta, o sea la excreción fraccional, es 0.15 mmol/min + 15 mmol/min = 0.01.
- 3-8. La respuesta es A.

**CAPÍTULO 4**

- 4-1. La respuesta es falso. El flujo mediante un uniportador es siempre pasivo, corriente abajo por un gradiente electroquímico. El flujo promovido por un simportador puede ser activo según la dirección. El flujo promovido por una ATP-asa es siempre activo. (En teoría podría bombearse cuesta o corriente abajo, pero esto no es lo que suele ocurrir.)
- 4-2. La mayor parte de las regiones de la nefrona tiene uniones apretadas que son mucho menos permeables que las del tabulo proximal y la mayor parte de las membranas apicales son mucho menos permeables al agua. Como resultado, es posible conservar gradientes osmóticos mucho más elevados a través del epitelio en las regiones tubulares que están más allá del tabulo proximal. La resorción más allá de éste es no isoosmótica en general.
- 4-3. La respuesta es verdadero.
- 4-4. La falla para mover líquido del intersticio al capilar peritubular como resultado de la presión oncótica plasmática baja produce con prontitud aumento de la presión hidrostática intersticial porque, al principio, la resorción procede de manera normal. El espacio intersticial contiene una pequeña fracción del volumen total de los riñones y sólo se necesita un incremento pequeño del volumen de líquido para generar una elevación de la presión hidrostática. Una vez que la presión intersticial se incrementa en grado importante, esto induce una fuga retrógrada creciente.
- 4-5. La respuesta es falso. No todos los solutos son iguales desde el punto de vista osmótico. Las proteínas, por ejemplo, ejercen un efecto mucho más osmótico mol por mol que los sacáridos. Además, estos últimos ejercen un efecto osmótico un poco más elevado que las sales simples. En esta obra a veces se simplificaron las cosas recurriendo al término osmolaridad cuando, desde el punto de vista técnico, debería emplearse osmolalidad. En la mayor parte de los casos esto no produce un error de magnitud significativa.
- 4-6. A pesar del flujo de volumen, la mayor parte de los solutos se encuentran cerca del equilibrio de difusión entre el plasma y el intersticio. Si el intersticio empieza a experimentar deficiencia de una sustancia como resultado de secreción, el plasma la restituye pronto por difusión neta.
- 4-7. La respuesta es B. En condiciones normales toda la glucosa filtrada se resorbe, lo que significa que la carga filtrada no satura los transportadores. Si A o C fueran verdaderas, habría por lo menos algo de glucosa en la orina.

**CAPÍTULO 5**

- 5-1. Las respuestas son A, B y C. Por lo general estos productos de desecho se excretan en grandes cantidades; un descenso de la TFG haría que sus concentraciones plasmáticas se incrementarían hasta que la carga filtrada aumentara lo suficiente para restablecer la excreción normal. En contraste, los  $T_m$  de resorción para la glucosa, los aminoácidos y otros muchos compuestos orgánicos que no son productos de desecho suelen ser suficientemente altos en relación con las cargas normales filtradas que, aun con una pérdida de 50% de las nefronas, casi todas las cargas filtradas se resorben. Con base en lo anterior, sus concentraciones plasmáticas son casi independientes de la función renal (es decir, los riñones no participan en el ajuste de sus concentraciones plasmáticas).

- 5-2. La respuesta es no. El destino tubular global de la urea es la resorción. La concentración urinaria de urea es más alta que la del plasma porque se resorbe hasta cierto punto más agua que urea, por lo que la urea se concentra en el líquido tubular que deja el riñón.
- 5-3. Éste es el simple resultado de multiplicar la TFG (180 L/día) por la concentración en el filtrado:  $180 \text{ L/día} \times 0.005 \text{ g/dl} \times 10 \text{ dl/L} = 9 \text{ g/día}$ .
- 5-4. La respuesta es A. Las membranas lumbales de los segmentos de la nefrona que están más allá del túbulo proximal no expresan transportadores de glucosa, de modo que no ocurre resorción ulterior con independencia de las condiciones existentes.
- 5-5. Disminución del pH (orina acidificada). Esto convertiría una parte mayor de la quinina en su forma cargada y prevendría su resorción pasiva.

## CAPÍTULO 6

- 6-1. 11.6 g/día.
- 6-2. La respuesta es B. El manitol se filtra con libertad y no se secreta ni resorbe. Actúa como osmol excesivo en la misma forma que la glucosa cuando su carga filtrada excede el  $T_m$  para la resorción. La excreción de sodio aumentará y por las mismas razones que cuando hay exceso de glucosa.
- 6-3. La respuesta es verdadero.
- 6-4. La respuesta es verdadero. Permitir la fuga retrógrada de cloruro reduciría la resorción paracelular de sodio y por ello la resorción global tanto de sodio como de cloruro para prevenir la concentración en el intersticio medular.
- 6-5. La respuesta es falso. No ocurre resorción de sodio o cloruro en la rama delgada descendente del asa de Henle.
- 6-6. La respuesta es verdadero. Siempre hay resorción neta tanto de sodio como de agua en la médula. Bajo la influencia de la ADH se produce resorción ulterior de agua en los conductos colectores medulares internos. Este soluto y el agua acompañante deben retirarse del intersticio medular.
- 6-7. La respuesta es verdadero. Como sucede con las concentraciones máximas de ADH, siempre hay resorción neta de sodio y agua en la médula. Con concentraciones mínimas de ADH aún se produce resorción neta de agua en los conductos colectores medulares (no en los corticales) internos. Como se describió en el texto, cuando las concentraciones de ADH son bajas (y por tanto la resorción en la corteza es escasa), el gradiente para la resorción de agua en la porción interna de la médula es muy grande y siempre hay una permeabilidad finita al agua en esta región.
- 6-8. Cesa por completo. Aunque el fármaco no detiene la etapa activa, no entrará sodio en la célula sobre el que las bombas puedan ejercer su acción.

## CAPÍTULO 7

- 7-1. 1) 5 mmol/min. Cerca de dos terceras partes del sodio filtrado en el túbulo proximal se resorben. 2) 6.6 mmol/min. El sodio filtrado aumenta de 15 a 20 mmol/min. El equilibrio glomerulotubular mantiene la resorción fraccional de sodio en cerca de dos tercios de la carga filtrada.
- 7-2. La respuesta es no. Tan pronto como una persona empieza a experimentar deficiencia de sodio como resultado de la excreción incrementada de éste,

entran en acción los reflejos ordinarios que lo retienen. Desde luego serán incapaces de elevar la secreción de aldosterona, pero disminuirán la TFG y alterarán los otros factores que influyen en la resorción tubular de sodio para compensar, al menos en parte, la resorción disminuida de sodio dependiente de la aldosterona.

- 7-3. La respuesta es no. Es probable que se encuentre por arriba de lo normal a causa de aumento de la fracción de filtración (es decir, reducción de la TFG e inclusive una disminución aún mayor del flujo sanguíneo secundaria a constricción arteriolar renal mediada por los nervios simpáticos renales y la angiotensina II).
- 7-4. El riñón derecho presentará secreción incrementada a causa de la presión de perfusión reducida que actúa por medio del barorreceptor intrarrenal y el flujo disminuido hacia la mácula densa. Esta secreción incrementada resultará en aumento de la concentración arterial sistémica de angiotensina II y la presión arterial, fenómenos ambos que inhibirán la secreción de renina desde el riñón izquierdo.
- 7-5. La concentración plasmática de renina es más baja. El aumento de la aldosterona ocasiona que el cuerpo retenga sodio, que inhibe de manera refleja la secreción de renina. Por este motivo se observan aldosterona elevada y renina baja en plasma, lo que constituye un indicador firme de la presencia de enfermedad porque, en casi todas las demás situaciones, la renina y la aldosterona cambian en la misma dirección (porque el sistema de renina y angiotensina es el principal mecanismo de control de la secreción de aldosterona).
- 7-6. La respuesta es verdadero. Aunque algunos diuréticos son más potentes que otros, el bloqueo en cualquier sitio produce por lo menos diuresis leve. Como en condiciones normales se excreta menos de 2% de la carga filtrada, no es necesaria una reducción gigantesca en el porcentaje resorbido para que el incremento de la cantidad de sodio que se excreta sea grande.
- 7-7. Disminuirá. El asunto se centra en el efecto de los factores peritubulares sobre la resorción proximal de sodio. La TFG se conservará aproximadamente igual, pero la fracción de filtración será menor (la resistencia vascular renal total disminuye, por lo que el flujo sanguíneo renal aumenta). En consecuencia la presión capilar peritubular se incrementará. Al mismo tiempo la presión oncótica peritubular se reducirá a causa de la fracción de filtración disminuida. Ambos efectos tienden a disminuir la resorción de líquido desde el intersticio, lo que reduce la resorción proximal de sodio y agua.
- 7-8. Habrá exceso de sodio. No es posible estar seguro del efecto neto sobre el agua porque las influencias son opuestas: el exceso de sodio que incrementa la excreción de agua y el efecto del tipo producido por la ADH que hace lo contrario, o sea disminuirla. Sin duda la osmolalidad será hiperosmótica.
- 7-9. Habrá exceso de sodio, exceso de agua y la orina será isoosmótica. Los "diuréticos de asa" bloquean la resorción de sodio en la rama gruesa ascendente. No sólo hacen pasar agua y sodio en exceso hacia la orina, sino que impiden que los riñones generen un gradiente osmótico medular. Aun con las acciones de este fármaco del tipo de las producidas por la ADH, la orina no puede volverse más concentrada que el líquido contenido en el intersticio medular, ahora isoosmótico.

## CAPÍTULO 8

- 8-1. La respuesta es C: secreción de potasio.
- 8-2. En el caso del potasio, sí. Las tasas elevadas de secreción pueden exceder la resorción. No sucede así con el sodio.
- 8-3. A. Falsa: la mayor parte de la resorción de potasio es paracelular, pero toda la resorción de sodio es transcelular. B. Verdadera. C. Falsa: aun cuando el multiportador desplace cantidades iguales de sodio y potasio, la mayor parte de este último se fuga en sentido retrógrado y se recicla.
- 8-4. La respuesta es verdadero. El soluto en exceso retiene agua, con lo que diluye el potasio tubular y reduce la fuerza que impulsa su resorción.
- 8-5. La respuesta es falso. Las grandes cantidades de soluto no resorbido incrementan el contenido de sodio del líquido luminal, con el agua que lo acompaña. Esto diluye el potasio. Este fenómeno estimula la secreción de potasio tanto por el efecto de dilución como por la tasa elevada de resorción de sodio.
- 8-6. La respuesta es elevada. La aldosterona en concentración incrementada estimula la secreción de potasio y por tanto su excreción. Más aún, una vez que se retiene sodio suficiente para aumentar la TFG e inhibir de manera parcial la resorción por el túbulo proximal, el aumento de la liberación de líquido hacia el conducto colector cortical incrementa en mayor grado aún la secreción de potasio. No se produce escape de potasio semejante al escape de sodio a causa de la aldosterona.
- 8-7. La respuesta es relativamente normal. Podría haberse respondido "elevada" al asumir que el aumento de la aldosterona estimularía la secreción de potasio, como en la pregunta 8—6. Sin embargo, este efecto queda más que equilibrado por el hecho de que el paciente tiene disminuido el flujo de líquido hacia el conducto colector cortical (a causa de la reducción de la TFG y del aumento de la resorción por el túbulo proximal y el asa de Henle). Recuérdese que la secreción de potasio se altera cuando la cantidad de líquido que fluye por el conducto colector cortical está reducida. Esto explica por qué los pacientes con enfermedades caracterizadas por hiperaldosteronismo secundario con edema no pierden cantidades importantes de potasio, en tanto que sí las pierden los que experimentan hiperaldosteronismo primario.

## CAPÍTULO 9

- 9-1. La respuesta es verdadero.
- 9-2. La respuesta es B. Si la orina tiene un pH mayor de 7.4, es claro que no habrá ácido titulable excretado. De hecho, la excreción de ácido titulable será negativa. El amonio no contribuye al ácido titulable y puede ignorarse cuando se calcula este último.
- 9-3. En ningún caso se trata de cargas de ácidos. Los vómitos de contenido gástrico añaden bicarbonato a la sangre. Los jugos de frutas, cuando se oxidan hasta CO<sub>2</sub> y agua, añaden también bicarbonato. Endulzarlos no establece ninguna diferencia porque el metabolismo de los sacáridos es neutro en términos acidobásicos. El lactato añade bicarbonato cuando se metaboliza.
- 9-4. La respuesta es falso. El bicarbonato filtrado no se transporta a las células epiteliales; más bien se convierte en CO<sub>2</sub> y agua en la luz cuando se combina con los protones secretados. El bicarbonato se genera dentro del epitelio en

- una proporción de uno por uno con los protones secretados y este bicarbonato se transporta a través de la membrana basolateral.
- 9-5. La respuesta es falso. La excreción renal de ácido aumenta. La acidosis se debe al incremento de la generación de ácidos metabólicos, no a falla de los riñones para excretar ácido. Estos órganos reaccionan aumentando esta excreción. Se alcanza un estado sostenido cuando tanto la entrada como la salida están elevadas y el bicarbonato plasmático es bajo.
- 9-6. La respuesta es C. Los valores del pH se halan dentro de límites normales en ambos casos, de modo que los dos pacientes podrían ser del todo normales. Sin embargo, el pH se ajusta mediante la *razón* entre bicarbonato y  $P_{CO_2}$ . Ambos valores podrían estar aumentados o disminuidos, y dar una razón normal pero una acidosis o una alcalosis bien compensadas.
- 9-7. La respuesta A es verdadera sin duda. Se trata de un caso de acidosis respiratoria. La respuesta B es falsa. Como reacción a la acidosis prolongada, el bicarbonato del paciente se encontraría elevado a manera de compensación, no disminuido. La respuesta C es falsa. Aunque el desarrollo de la compensación requeriría aumento de la excreción de ácido, su mantenimiento demandaría sólo una excreción urinaria que igualara el ingreso de ácido fijo. El  $CO_2$ , sin que la magnitud de su aumento importe, no puede excretarse como ácido urinario.
- 9-8. La respuesta es verdadero. La excreción de ácido titulable y amonio comprende secreción de un ion de hidrógeno y generación de uno de bicarbonato que pasa a la sangre.

## CAPÍTULO 10

- 10-1. La respuesta es C. Es probable que la vitamina D actúe de manera permisiva para todos los otros procesos, pero la estimulación de la absorción de calcio desde el tubo digestivo es la acción directa más importante.
- 10-2. La respuesta es falso. La PTH inhibe la resorción de fosfato, lo que resulta en aumento de su excreción. La excreción incrementada es el mismo resultado que *ocurriría* si la secreción se elevara, pero no se secreta fosfato.
- 10-3. La respuesta es B: hueso.
- 10-4. La respuesta es C. El movimiento rápido del calcio del hueso al plasma se efectúa por osteólisis osteocítica. El calcio del hueso está separado del calcio del plasma por la "membrana ósea", una capa celular de osteocitos y osteoblastos que previene la difusión libre pero que transporta el calcio en ambas direcciones. Los osteoclastos participan en la remodelación ósea, que es mucho más lenta que la reacción rápida a los cambios repentinos en el calcio plasmático.



# Apéndice A



**Cuadro A-1.** Resumen de la resorción y la secreción por los principales segmentos tubulares

	Túbulo proximal		Asa de Henle		Túbulo contorneado distal		Sistema del conducto colector		
	R	S	R	S	R	S	R	S	
Nutrientos orgánicos	X								
Urea	X			(X)			X		
Proteínas, péptidos	X								
Fosfato	X								
Sulfato	X								
Aniones orgánicos			X (también pueden resorberse o secretarse, o ambas cosas, de manera pasiva a lo largo del túbulo)						
Cationes orgánicos			X (también pueden resorberse o secretarse, o ambas cosas, de manera pasiva a lo largo del túbulo)						
Urato	X	X							
Sodio	X		X		X			X	
Cloruro	X		X		X			X	
Agua	X		X					X	
Potasio	X		X	(X)			X	X	
Iones de hidrógeno		X		X			X	X	
Bicarbonato	X		X		X			X	
Amonio		X	(X)					(X)	
Calcio	X		X		X			X	

R, resorción; S, secreción.

**Cuadro A-2.** Principales funciones de las diversas células del conducto colector\*

---

**Células principales**

---

- 1 Resorben sodio (estimuladas por la aldosterona).
  - 2 Secretan potasio (estimuladas por la aldosterona).
  - 3 Resorben agua (estimuladas por la hormona antidiurética).
- 

Comentario: los procesos 1 y 2 están enlazados por una ATP-asa de Na-K de la membrana basolateral.

**Células intercaladas del tipo A**

---

- 1 Secretan iones de hidrógeno, que efectúan la resorción de bicarbonato y la excreción de ácido titulable (estimuladas por aumento de la  $P_{CO_2}$  y disminución del pH extracelular).
  - 2 Resorben potasio.
- 

Comentario: estos dos procesos están enlazados por una ATP-asa de H-K de la membrana luminal.

**Células intercaladas del tipo B**

---

- 1 Resorben cloruro (¿estimuladas por la deficiencia de éste?).
  - 2 Secretan bicarbonato (estimuladas por el incremento del pH extracelular).
- 

Comentario: estos dos procesos están enlazados por un contratransportador de Cl y bicarbonato de la membrana luminal.

---

\* Las funciones de las células del conducto colector medular interno no se presentan. Sólo se señalan los reguladores fisiológicos más importantes.

# Apéndice B

Cuadro B-1. Clases de diuréticos

Clase	MCCBMSHIO	Sitio pñncfpsi afsctido
Inhibidores de la anhidrasa carbónica	Inhiben la secreción de iones de hidrógeno, lo que ocasiona menor resorción de bicarbonato y sodio	Túbulo proximal
Diuréticos de asa	Inhiben el cotransportador de Na, K y 2 Cl en la membrana luminal	Rama gruesa ascendente del asa de Henle
Tiacidas	Inhiben el cotransportador de Na y Cl en la membrana luminal	Túbulo contorneado distal
Diuréticos que ahorran potasio*	Inhiben la acción de la aldosterona	Conducto colector cortical
	Bloquean los canales de sodio en la membrana luminal	Sistema del conducto colector

\* Salvo en lo que respecta a esta categoría, los diuréticos incrementan la excreción tanto de potasio como de sodio (véase el texto para encontrar una descripción de las causas de este incremento). Los antagonistas de la aldosterona no aumentan la excreción de potasio porque inhiben la estimulación de la secreción de este ion por la aldosterona. Los bloqueadores del canal de sodio inhiben también la secreción de potasio, en este caso mediante la reducción de la cantidad de sodio que entra a la célula del conducto colector para su transporte a través de la membrana basolateral por las bombas de ATP-asa de Na-K; esto reduce la actividad de esas bombas y por tanto el transporte activo de potasio hacia el interior de la célula.



# Índice alfabético

Los números de página seguidos por f y c indican figuras y cuadros, respectivamente.

- Acetoacetato, 61, 165  
Ácido(s) débiles, 153  
    amortiguación de los, 152  
    metabolismo de los, 155  
    excreción de, 161-170  
    fijos, 153, 155-157  
    formas iónicas y neutras de, 66-77  
    fuentes de, 151, 155-157  
    orgánicos, 66-67, 68f  
    resorción y secreción de, 76f, 157-161  
    pasiva, 66-77, 68f  
titulables, 167-170, 170c  
volátiles, 153  
Acidobásico, equilibrio, 150-179  
    y equilibrio del potasio, 136, 147-148, 176, 177f  
    resumen de los procesos que afectan al, 172-173, 173c  
    sistemas amortiguadores en el, 152-155  
    urinarios, 163-166  
    soluciones intravenosas que afectan al, 172  
    trastornos del, 173-177  
    compensación de los, 174, 175  
Acidosis, 151-152, 170c  
    compensación en la, 174, 175  
    concentración de potasio en la, 136, 147-148  
    metabólica, 2, 173, 174-175  
    metabolismo de la glutamina y excreción de amonio en la, 172, 172c  
    resorción del calcio en la, 184  
    respiratoria, 171, 173-174, 175  
    secreción de iones de hidrógeno en la, 171, 172c, 174  
Acuaporinas, 47, 78, 89  
Adenosina, trifosfatasa de, 55, 55, 74  
y calcio, 51, 182, 187, 188  
e hidrógeno, 51, 158, 160f, 163  
y sodio y potasio, 51, 55, 74, 75, 108  
en transporte del potasio, 135, 136, 138, 139-141, 142  
Adenosina, trifosfato de, 51  
Adrenalina y captación celular de potasio, 136  
Agua, 122-127  
    contenido corporal total de, 2, 20, 78, 107  
    equilibrio del, 2, 20, 77c, 78, 122-127  
    afección del, por la diáforesis, 125, 126f  
    barorreceptores en el, 123f, 123-124, 125  
    mecanismos del, 123f  
    osmorreceptores en el, 123f, 124-125  
    volumen sanguíneo, presión arterial y, 3  
    excreción de, 2, 20, 22, 74, 77-79, 122-127  
    diuresis por presión, 108, 109, 110f  
    y excreción de sodio, 124  
    urea en la, 69, 70  
    valores diarios promedio de la, 20c, 77c  
    filtración de, 74, 122  
    valores diarios promedio de la, 20, 20c  
    ingestión de, 2, 20, 79  
    afección de la, por la sed, 125-127  
    y gradiente osmótico medular, 93-94  
    y osmolalidad de los líquidos corporales, 124  
    y osmolalidad urinaria, 77, 79, 124  
    valores diarios promedio de la, 77c  
    movimiento de, por osmosis, 52, 74, 78, 81  
    pérdida de  
        fuentes de, 77c, 78  
        insensible, 77c, 78  
        obligatoria, 79  
    permeabilidad de los segmentos tubulares al, 78-79, 86-87  
        sistema del conducto colector, 87-89, 90f, 93, 94, 119  
    túbulo proximal, 78, 81, 82  
    resorción de, 20, 22, 74, 77-79  
    afección de la, por la hormona antidiurética, 22, 87-89, 90f, 92f, 122-125  
    asa de Henle, 75c, 78, 82-83, 84f, 201c  
    comparación con la resorción de sodio, 75c, 78, 82  
    diferencias de la, entre los segmentos, 22, 75c, 78-79, 92f, 95f, 201c  
    y gradiente osmótico medular, 90-94  
    movimiento transcelular en la, 55f, 55-56  
    sistema del conducto colector, 75c, 78-79, 85-89, 90f, 201c  
    sitios de, 92f, 201c  
    túbulo proximal, 75c, 76f, 78, 80f, 81-82, 201c  
    valores diarios promedio de la, 20c  
Albúmina, 26, 27, 63, 64  
Alcalosis, 170c  
    compensación en la, 174  
    concentraciones de potasio en la, 136, 147-148, 176, 177f  
    excreción de amonio en la, 172, 172c, 174  
    metabólica, 173, 174-176, 177f  
    metabolismo de la glutamina en la, 172, 172c  
    resorción de calcio en la, 184  
    respiratoria, 171, 173, 174  
    secreción de iones de hidrógeno en la, 170-171, 172c, 174  
Alcalosis metabólica, 173, 174-176, 177f  
Aldosterona, 21, 22  
    y concentraciones de angiotensina II, 116, 117, 119f  
    concentraciones plasmáticas de, 116, 117, 119f, 120f  
    alcalosis metabólica, 176, 177f  
    hipertensión, 128  
trastornos genéticos que afectan a las, 129c, 131c  
y equilibrio del potasio, 19, 141, 143-144  
modelo de, de secreción transcelular, 140f  
resumen del, 143f  
tratamiento con diuréticos, 146-147, 176, 177f  
vías en el, 142f

## 206 / ÍNDICE ALFABÉTICO

### Aldosterona (*Cont.*)

y equilibrio del sodio, 116, 118f, 120f, 144, 144f  
mecanismo de acción de la, 118f

### Aminoácidos

mecanismos de transporte, 61, 64  
metabolismo de, 155, 156  
resorción de, en el túbulo proximal, 76f  
para-Aminohipurato

depuración del, 40-41

secreción proximal activa de, 65

### Amonio

excreción de, 166-167, 169f  
acidosis y la alcalosis, 172, 172c, 174  
control, 171-172  
medición, 167-170, 170c  
producción de, a partir de la glutamina, 166-167, 168f, 172  
secreción de, 166-167, 201c

### Amortiguadores, 152-155

urinarios, 163-166

Anatomía de los riñones y el sistema urinario, 4-16, 5f-8f, 11f

riego sanguíneo, 12-13, 14f-15f  
anatomía de, 13, 14f, 15f

Anemia de la enfermedad renal crónica, 3

Angiotensina, enzima convertidora de, 101

Angiotensina I, 101

Angiotensina II, 64, 101, 102f

autorregulación de la TFG, 111, 111 f

insuficiencia cardíaca, 127, 128

e interacciones con la renina, 104, 117

natriuresis y la diuresis por presión, 108, 110f

producción de, 101, 102f, 104f

y secreción de aldosterona, 116, 117, 119f  
y sed, 127

### Aniones orgánicos, 201c

secreción proximal activa de, 64c, 64-66

### Antidiurética, hormona, 21, 22

control barorreceptor de, 123f, 124-125  
control osmorreceptor de, 123f, 124-125  
diabetes insípida, 125  
equilibrio del sodio, 119-120  
permeabilidad de la urea, 93-94  
resorción de agua, 22, 87-89, 90f, 92f, 122-125  
permeabilidad del sistema del conducto colector  
al agua en la, 87-89, 90f, 93, 94, 119

Antiploreadores, 50, 55, 57, 75, 81

cloruro y base, 81 cloruro y bicarbonato, 158, 163

sodio y calcio, 182, 183f, 188

sodio e hidrógeno, 50, 75, 81, 108, 110f

secreción de amonio, 167

secreción de iones de hidrógeno, 158, 159f, 161

Apicales, membranas, 48f

mecanismos de entrada del sodio por las, 75  
transporte transcelular a través de, 55f, 55-56

Arginina vasopresina. *Véase* Antidiurética, hormona

Arqueada, arteria, 12, 15f

### Arteriolas aferente y eferente

anatomía de las, 6f, 7f, 10, 12-13, 15  
presión de las, que afecta a la secreción de renina, 101, 103f

resistencia en, 25-26

y flujo sanguíneo renal, 25-26, 31, 32f

y presión hidrostática en los capilares glomerulares, 25-26, 31, 32f

Asa de Henle. *Véase* Henle, asa de

ATP-asa. *Véase* Adenosina, trifosfatasa de

Auricular, péptido natriurético, 118

Autorregulación de la tasa de filtración glomerular y el flujo sanguíneo renal, 33-35, 110-112, 115  
prostaglandinas en la, 111, 111f

### Barorreceptores

cambios del volumen sanguíneo, 106-107, 123f, 123-124  
regulación de la presión arterial, 99-100, 101, 104-105, 123f, 123-124  
intrarrenal, 100-101, 102f, 103f, 104f  
secreción de hormona antidiurética, 123f, 123-124, 125

Bartter, síndrome de, 84f, 139

Basal, membrana, glomerular, anatomía de la, 7f, 8, 8f, 9, 48f

### Base(s)

equilibrio de. *Véase* Acidobásico, equilibrio

excreción de, 161-163  
cuantificación de la, 167-170, 170c

fiientesde, 151, 155-157

resorción y secreción de, 76f, 157-161  
pasiva, 66-67, 68f

Basolateral, membrana, 48f

permeabilidad de, al agua, 78

transporte transcelular a través de, 55f, 55-56

### Bicarbonato

concentraciones plasmáticas de, en los trastornos  
acidobásicos, 173-175

excreción de, 154-155, 157, 163-163

medición, 167-170, 170c

regulación, 175-176

filtración de, 27, 157

mecanismos de transporte del, 51, 53, 75, 156f, 158, 159f

nuevo, generación de, 163, 164, 167

contribución renal ala, 167-170, 170c

medición de, 167-168 producción intracelular

de, 158 resorción y secreción de, 53, 157-161

acidosis, 171

alcalosis, 170

asa de Henle, 157, 157c, 159-160, 201c  
diferencias de, en los distintos segmentos, 157, 157c, 159-160, 201c

equilibrio glomerulotubular en la, 160-161

mecanismos generales de, 161f

y resorción de cloruro, 76, 77

sistema del conducto colector, 157, 157c, 158,

160, 160f, 201c

tubo digestivo, 155-156

túbulo proximal, 76f, 79-80, 80f, 157-161, 201c

sistema amortiguador, 152, 153-155

Bioactivas, sustancias, excreción de, 3

Bowman, cápsula de, 6f, 6-9, 11f

Bumetanida como inhibidor del simportador de sodio,

potasio y dos cloruros, 83, 84f

Calbindinas, 187

Calcio, 180-189

ATP-asa del, 51, 182, 187, 188

- concentraciones plasmáticas de, 180-181, 183-184
  - reducidas, reacción a las, 186f
  - y secreción de hormona paratiroidea, 186f, 197-189
- equilibrio del, 180-189
  - afección del, por la hormona paratiroidea, 185, 186f, 187-189
  - por la vitamina D, 185-187
  - sitios efectores para el, 182-189
- excreción de, 182, 183, 184, 189
- filtración del, 182-184, 189
- hueso, 180, 181, 184-185, 186f
  - afección del, por la hormona paratiroidea, 187, 188, 189
- ingestión dietética de, 182, 183
- líquido extracelular, 180-181, 187, 188
- mecanismos de transporte del, 182, 183f
- hueso, 184-185 intestinal, 187
- resorción de, 182-184, 186f
  - afección de la, por los diuréticos, 183f, 188
  - por la hormona paratiroidea, 188, 189
  - por el sodio, 184
  - diferencias segmentarias de la, 182, 201c
  - intestinal, 181, 182, 185, 186f, 187
  - níbulos contorneado distal, 85, 85f, 182, 183f, 201c
  - retroalimentación tubuloglomerular, 112
- Calcitriol, 186, 187, 190
- Cáliz renal, anatomía del, 4, 5f
- Canales para el transporte por la membrana, 47-49
- Capilares
  - glomerulares. *Véase* Glomerulares,
  - capilares peritubulares. *Véase* Peritubulares,
  - capilares Carbohidratos, metabolismo de los, 156
- Carbónica, anhidrasa, 76f, 143, 160, 161f
  - inhibidores de la, 203c
- Carbónico, ácido, 153, 154
- Carbono, dióxido de
  - excreción de, 154-155
  - presión arterial parcial de, 153-154
  - afección de la secreción de iones de hidrógeno por el, 171
  - trastornos acidobásicos, 173-174, 175
- producción metabólica de, 154, 155
- sistema amortiguador, 152, 153-155
- Carga filtrada, 33
- Catabolia, 17, 64, 166
- Cationes orgánicos, 210c
  - secreción proximal activa de, 66, 67c
- Cetoacidosis diabética, 151
- Cirrosis, 176
- Cloruro
  - y base, antiportador de, 81
  - y bicarbonato, antiportador de, 50, 158, 163
  - deficiencia de, en la alcalosis metabólica, 176
- excreción de, 74
  - orinas concentrada y diluida, 94c
- filtración de, 27, 35, 74
- mecanismos de transporte del, 50, 53, 74, 77, 80-81
- asa de Henle, 83, 84f
- túbulo contorneado distal, 84-85, 85f
- resorción de, 22, 53, 74, 75-77, 201c
- asa de Henle, 82, 83, 84f, 201c
- y resorción de sodio, 74, 75-77
- sistema del conducto colector, 85-86, 201c
- túbulo contorneado distal, 84-85, 85f, 201c
- túbulo proximal, 76f, 77, 80f, 80-81, 201c
- Colecalciferol, 185, 186
- Compensación en los trastornos del equilibrio acidobásico, 174, 175
- Conducto colector, sistema del
  - anatomía del, 4, 6f, 10-12, 11f
  - funciones del, 22
  - mecanismos de transporte en el, 86f-88f, 90f
  - permeabilidad del, al agua, 87-89, 90f, 201c
  - resorción y secreción en el, 22, 85-89, 201c
  - agua, 75c, 78-79, 85-89, 90f, 201c
  - cloruro, 85-86, 201c
  - iones de bicarbonato e hidrógeno, 157, 157c, 158, 160, 160f, 201c
- potasio, 137c, 138, 139-147, 201c
- sodio, 75, 75c, 85-86, 86f, 116, 201c
- terminología relacionada con el, 10c
- tipos de células en el, 12, 85-86, 202c
- Conectores, túbulos, 6f, 10, 10c, 11f, 12
  - funciones de los, 22
- Contracorriente, sistema de intercambio por, 50, 93
- Corpúsculo renal
  - anatomía del, 5, 6f, 6-9, 13
  - barrera a la filtración en el, 26-27
  - capas del, 8-9
- Corteza renal
  - anatomía de la, 4, 5f
  - flujo sanguíneo en, 12, 14f-15f, 25
- Creatinina
  - concentraciones plasmáticas de, como indicadoras de la TFG, 42-44, 43f
- excreción de, 3, 37, 42, 43
- secreción de, 42, 44
- tasa de depuración de, 41-42
- Crecimiento, hormona del, filtración de la, 64
- Depuración, 37-45
  - cuantificación de la, 39f, 39-41
  - definiciones de, general y renal, 37-39
  - insulina, 38
  - inulina, 38-39, 40, 40f, 41
  - para-aminohipurato, 40-41
  - y tasa de filtración glomerular, 40f, 40-44
  - tasa metabólica de, 38
  - y tasa neta de resorción o secreción, 41
- Deshidratación
  - gradiente osmótico medular en la, 93-94
  - sed e ingestión de agua en, 126
  - volumen y concentración de la orina en, 77, 79
- Dextranos, filtración de, 27
- Dextrosa, monohidrato de, 172
- Diabetes insípida, 125
- Diabetes mellitus, 61, 62
  - acidosis en la, 151, 165
  - diuresis osmótica en la, 82
- Diaforesis intensa, equilibrio de sodio y agua en caso de, 125, 126f
- Diarrea, deficiencia de potasio en la, 143
- Difusión, 47-49, 49f
  - facilitada, 50
  - net, 47
- 1,25-Dihidroxitamina D, 3, 186

## 208 / ÍNDICE ALFABÉTICO

- Distal, túbulo contorneado, 6f, 11f, 12  
funciones del, 22  
mecanismos de transporte en el, 84-85, 85f  
resorción y secreción en el, 22, 84-85, 85f, 201c
- calcio, 85, 85f, 182, 183f, 201c  
cloruro, 84-85, 85f, 201c  
potasio, 137c, 138, 201c  
sodio, 74, 75c, 84-85, 85f, 201c
- Diuresis, 82, 92f  
agua, 88, 89  
osmótica, 82, 145 presión, 108-109, 110f
- Diuréticos, 145-147, 203c  
y alcalosis metabólica, 176, 177f  
de asa, 188, 203c  
que inhiben al simportador de sodio, potasio y dos cloruros, 83, 84f  
y equilibrio del potasio, 139, 145-147, 176, 177f  
con fármacos que ahorran potasio, 147, 203c  
insuficiencia cardiaca, 128 tiacídicos, 183f, 188, 203c  
que inhiben al simportador de sodio y cloruro, 85, 85f, 183f, 188
- Ejercicio, equilibrio del potasio durante el, 136  
Eléctrica, carga, y filtración glomerular, 26, 27  
Endocitosis, captación de proteínas en la, 63  
mediada por receptores, 51
- Endotelio  
capilares glomerulares, 7f, 8f, 8-9  
fenestraciones (ventanas) en el, 9, 26  
capilares peritubulares, 46-47  
endotelio, 46-47
- Epitelio, 8, 9, 12  
diferencias del, en los segmentos tubulares, 12  
estructura y componentes del, 48f  
permeable, 56, 58  
podocitos de las células en el, 8f, 9  
polaridad del, 55  
transporte a través del, 46, 47-51  
mecanismos básicos en el, 49f  
paracelular, 47, 56  
sistemas de gradiente limitado, 56, 57-58  
sistemas tubulares de máximo limitado, 56-57  
transcelular, 47, 55-56  
uniones apretadas en el, 9, 47, 48f, 56  
permeabilidad de las, 56, 57, 58
- Ergocalciferol, 185  
Eritrocitos, producción de, 3  
Eritropoyetina, 3 Excreción, 17, 37-45  
ácidos y bases, 161 -170  
afección de la, por las tasas de filtración y resorción, 20, 20c  
agua. *Véase* Agua, excreción de calcio, 182, 183, 184, 189  
cloruro, 74, 94c  
creatinina, 3, 37, 42, 43  
desechos metabólicos, 2-3, 37  
fármacos, 3, 67  
potasio. *Véase* Potasio, excreción de sodio. *Véase* Sodio, excreción de sustancias bioactivas, 3  
unidades de depuración en la, 38-42
- Extracelular, líquido  
amortiguadores en el, 152  
calcio en el, 180-181, 187, 188  
concentración de iones de hidrógeno en el, 136, 147-148  
osmolaridad y contenido osmótico en el, 107-108  
potasio en el, 134-136  
volumen del, 105-110  
afección del, por la natriuresis por presión y la diuresis, 108-109, 110  
alcalosis metabólica, 175-176  
y contenido de sodio del cuerpo, 107-108 y reflejo barorreceptor, 106-107, 123f, 123-124, 125  
y resorción de sodio, 175-176  
y secreción de hormona antidiurética, 123f, 123-124  
y tasa de filtración glomerular, 109, 110
- Fármacos  
diuréticos. *Véase* Diuréticos  
excreción de, afección de la, por el pH urinario, 67  
inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, 101  
secreción de, 76f  
proximal activa, 64c, 65, 67c
- Filtración, 16. *Véase también* Glomerular, filtración coeficiente de, 27, 30  
fracción de, 25, 33  
Filtración glomerular, tasa de, 18, 20, 22  
autorregulación de la, 33-35, 110-112, 115  
prostaglandinas en, 111, 111f  
factores determinantes de, 27, 33, 109, 110f  
coeficiente de filtración, 27, 30  
presión, de filtración neta, 27-33, 34  
hidráulica capilar glomerular, 28, 28f, 29c, 31, 34  
hidráulica de la cápsula de Bowman, 28, 28f, 29c, 31, 33  
oncótica capilar glomerular, 28, 28f, 29c, 31, 33  
oncótica en la cápsula de Bowman, 28  
resumen de los, 30c  
medición de, 40f, 40-44  
concentraciones plasmáticas de creatinina en la, 42-44, 43f  
concentraciones plasmáticas de urea, 44  
depuración de creatinina, 41-42  
depuración de inulina, 40, 40f, 41  
y presión arterial, 33-35, 109, 110f  
razón entre, y flujo plasmático renal, 25, 33  
y resorción de sodio, 115, 115c  
valores normales de, 18, 20c, 25  
y volumen del líquido extracelular, 109, 110  
Filtración neta, presión de, 27-33, 28f, 34  
fuerzas estimadas en, 29f, 29c  
valor promedio de, 29-30
- Flujo sanguíneo renal  
autorregulación del, 33-35, 34f  
estructuras vasculares en el, 12-13, 14f-15f  
médula, 12, 13, 14f-15f, 25  
y gradiente de osmolaridad, 91-93  
resistencia y presión en la vasculatura que afecta al, 25-26, 31, 32f, 34  
retroalimentación tubuloglomerular en la, 35, 111-112

- y tasa de filtración glomerular, 25  
valores normales del, 25
- Fosfato, 189-190  
concentraciones plasmáticas de, 165, 188, 189  
insuficiencia renal crónica, 190  
y secreción de hormona paratiroidea, 187, 188, 190
- excreción de iones de hidrógeno con, 163, 164f, 165, 166, 189
- orina, 189  
como amortiguador, 163, 164f, 165  
resorción de, 188, 189-190  
afección de la, por la hormona paratiroidea, 188, 189-190  
por la vitamina D, 187, 188  
diferencias de, en los segmentos, 201c  
intestinal, 185, 187, 190  
túbulo proximal, 80, 80f, 201c  
fuerzas de Starling a través de los, 54, 56, 112-114
- Fuga retrógrada, 62, 112  
de sodio, 57, 58, 88
- Furosemida, inhibición del simportador de sodio, potasio y dos cloruros por la, 83, 84f
- Genéticos, trastornos, cambios de la presión arterial en los, 128, 129c-131c
- Gitelman, síndrome de, 85f, 131c, 183f
- Glomerular, filtración, 26-35  
carga eléctrica de las sustancias en la, 26, 27  
carga filtrada en la, 33  
composición del filtrado, 17-18, 26  
definición de, 16  
fuerzas estimadas en, 29c  
peso molecular de las sustancias, 26-27  
proceso básico de, 16, 17f, 17-18, 22  
y resorción tubular, 20, 20c  
sustancias libremente filtradas en, 17-18, 22, 25, 26  
depuración de, 40-41  
tasa de. *Véase* Filtración
- glomerular, tasa de Glomerular, membrana basa!, anatomía de la, 7f, 8, 8f, 49, 49f
- Glomerulares, capilares, 6, 12, 25  
anatomía de los, 7f, 8f, 7-9  
presión hidráulica o hidrostática en los, 25-26, 54  
afección de los, por la resistencia arteriolar, 25-26, 31, 32f  
y proceso de filtración, 28, 28f, 29c, 31, 34, 51-52  
presión oncótica en los, 28f, 28-29, 29c, 31-33, 54
- Glomérulo  
anatomía del, 6f-8f, 6-9, 11f  
filtración en el. *Véase* Glomerular, filtración  
funciones del, 22  
yuxtamedular, 13
- Glomerulotubular, equilibrio, 115, 115c  
resorción de bicarbonato, 160-161
- Gluconeogénesis, 3-4
- Glucosa, 62-63  
concentraciones plasmáticas de, 62, 62f, 63  
excreción de, 20, 20c, 63  
filtración de, 20, 20c, 62f, 62-63  
mecanismos de transporte de la, 50, 51, 56  
proteínas SGLT en los, 50, 51, 57  
sistemas tubulares de máximo limitado, 57, 61, 62f, 62-63, 82
- transcelulares, 56, 57  
uniportador GLUT en los, 50, 56, 57, 62  
metabolismo de, 156  
resorción de, 20, 20c, 57, 62f, 82  
túbulo proximal, 61, 62-63, 76f, 80f  
síntesis de, 3-4
- GLUT como transportador de glucosa, 50, 56, 57, 62
- Glutamina, 168  
excreción de, 166  
metabolismo de la, 166-167, 168  
acidosis y alcalosis, 172, 172c  
producción de, amonio en el, 166-167, 168f, 169f, 172  
bicarbonato en el, 166, 167, 168, 168f, 172  
regulación del, 171-172, 172c  
síntesis de, en el hígado, 166, 171
- Gordon, síndrome de, 130c
- Gota, 66
- Gradiente limitado, sistemas de, 56, 57-58  
transporte de sodio en los, 57-58, 82
- Granulosas, células, 7f, 16  
descarga de renina, 16, 101  
secuencia de acontecimientos, 102f, 103f, 104f  
detección de la presión arteriolar, 101, 103f
- Grasas, metabolismo de las, 156
- Hematócrito, valor, 25
- Hemoglobina, 3, 152, 154
- Henderson-Hasselbalch, ecuación de, 152, 165, 173
- Hendidura, diafragmas de, 9
- Henle, asa de  
anatomía del, 6f, 10, 11f, 12, 13-14  
diuréticos que afectan al, 83, 84f, 188, 203c  
funciones del, 22  
como segmento de dilución, 22, 83, 87, 91  
longitud del, 13-14  
mecanismos de transporte en el, 83, 84f, 91  
resorción y secreción en el, 22, 82-83, 201c  
agua, 75c, 78, 82-83, 84f, 201c  
bicarbonato y iones de hidrógeno, 157, 157c, 159-160, 201c  
cloruro, 82-83, 84f, 201c  
potasio, 137c, 137-138, 139, 201c  
sodio, 74, 75c, 82-83, 84f, 201c  
terminología relacionada con el, 10c
- Hidrógeno, ATP-asa de, 51, 158, 160f, 163
- Hidrógeno, iones de  
amortiguadores de los, 152-155  
urinarios, 162-166  
concentración de, en el líquido extracelular, 136, 147-148  
excreción de, 163-167  
con amonio, 166-167  
con fosfato, 163, 164f, 165, 166, 189  
mecanismos de transporte de los, 158, 159f  
antiportador de sodio e hidrógeno en los, 158, 159f, 161  
regulación del equilibrio de, 150-179  
secreción de, 157-161, 163  
acidosis, 171, 172c, 173

## 210 / ÍNDICE ALFABÉTICO

- Hidrógeno, iones de (*Cont.*)  
afección de los, por el volumen del líquido extracelular, 176  
alcalosis, 170-171, 172c, 174  
diferencias de, en los segmentos, 157, 157c, 159-160, 201c  
modelo de, 156f  
señales que influyen en los, 171  
tubo digestivo, 155-156
- Hidrostática, presión. *Véase* Presión hidráulica o hidrostática Hidroxiapatita, 184  
 $\beta$ -Hidroxibutirato, 61, 165  
11 -  $\beta$  -Hidroxiesteroides, deficiencia de deshidrogenasa de, 120f, 129c
- Hilio renal, anatomía del, 4
- Hiperaldosteronismo, 188-189
- Hiperfosfatemia en la insuficiencia renal crónica, 190
- Hiperparatiroidismo, 188-189  
secundario, 190
- Hiperpotasemia, 134, 135  
acidosis, 147-148
- Hipertensión, 127, 128  
trastornos genéticos relacionados con la, 129c-131c
- Hipoaldosteronismo, 120f
- Hipopotasemia, 184
- Hipotensión, trastornos genéticos relacionados con la, 131c
- Homeostasis, 2
- Hormona(s)  
antidiurética. *Véase* Antidiurética,  
hormona y equilibrio del calcio, 185-189  
excreción de, 3  
filtración de, 64  
para tiroidea  
y equilibrio del, calcio, 185, 186f, 187-189  
fosfato, 187, 188, 189-190  
regulación de las funciones renales, 21
- Hueso  
calcio en el, 180, 181, 184-185, 186f  
afección del, por la hormona paratiroidea, 187, 188, 189  
remodelación del, 185
- Inervación de los riñones, 16, 21  
efectos de la estimulación de, 121c
- Insuficiencia cardiaca congestiva, 127-128, 176
- Insuficiencia renal crónica, 190
- Insulina  
y captación celular de potasio, 136  
depuración de, 38  
filtración de, 64
- Intercaladas, células, 12, 85-86, 87f  
tipo A, 12, 87f  
ATP-asa del hidrógeno en las, 158, 160f  
funciones de las, 202c  
resorción de potasio por las, 138  
tipo B, 12, 87f  
funciones de las, 202c  
secreción de bicarbonato por las, 162, 162f
- Intertubulares, arterias, 12
- Intersticio  
concentración de urea en el, 70, 71  
gradiente de osmolalidad en el, 90-94
- presión hidrostática en el, 53-54, 54c, 112-114  
transferencia de solutos hacia el, 53-54
- Intravenosas, soluciones, 172
- Inulina, depuración de, 38-39, 40, 40f, 41
- Iones, movimiento de, por sus canales, 47-49
- Isoosmótico, volumen, resorción de, 53, 82
- Jugo de frutas, paradoja del, 155
- Lactato y ácido láctico  
como ácido fijo, 153, 156  
resorción de, en el túbulo proximal, 80f  
solución de Ringer, 172
- Liddle, síndrome de, 120f, 129c
- Luminal, membrana, permeabilidad de la, al agua, 78-79
- Mácula densa, 6f, 7f, 10, 11f, 16  
concentración de cloruro de sodio en la que afecta a la secreción de renina, 102-104, 103f, 104f, 106f, 112  
reacción celular a los cambios en la, 104, 107f, 112  
regulación tubuloglomerular sobre la, 35, 112, 113f, 114f
- funciones de la, 22
- Magnesio, equilibrio del, 2
- Mecanorreceptores en la regulación de la presión arterial, 99
- Médula renal  
anatomía de la, 4, 5f  
concentración de urea en la, 70-71, 93-94  
flujo sanguíneo en la, 12-13, 14f-15f, 25  
y gradiente de osmolalidad, 91-93  
gradiente de osmolalidad en la, 90-94  
sistema de intercambio a contracorriente en la, 93
- Mensajeros químicos intrarrenales, 21
- Mesangiales, células extraglomerulares, 7f, 16  
glomerulares, 7f, 9
- Metabolismo  
ácidos débiles de la dieta, 155  
carbohidratos y grasas, 156  
células tubulares, 21  
excreción de productos de desecho del, 2-3, 37  
glutamina. *Véase* Glutamina,  
metabolismo de la  
producción de ácidos y bases durante el, 151, 155, 156-157  
producción de dióxido de carbono durante el, 154, 155  
proteínas de la dieta, 155
- Miógena, reacción, 35
- Natriuresis, 33, 108-109, 110f. *Véase también* Sodio, excreción de
- Natriurético cerebral, péptido, 118
- Natriuréticos, péptidos, 21, 109, 118-119  
insuficiencia cardiaca, 128
- NBC, simportador, en el transporte de sodio y bicarbonato, 51, 159f
- NCC, simportador, en el transporte de sodio y cloruro, 84-85, 85f, 183f, 188
- Nefrona(s), 4, 5-16  
categorías de, 13-14  
corticales superficiales, 13

- heterogeneidad de las, 14-16
- mediocorticales, 13
- numero de, 5,14
- partes componentes, 6f
- corpúsculo de la. *Véase* Corpúsculo renal
- túbulos de la. *Véase* Túbulos
- riego sanguíneo de, 12-13, 14f-15f
- vía del flujo de líquido por, 12
- yuxtamedulares, 11f, 13, 16
- NHE, familia de proteínas, 50, 55, 159f
  - antiportador de sodio e hidrógeno en la. *Véase* Sodio e hidrógeno, antiportador de
- NKCC, simportador. *Véase* Sodio, potasio y 2 cloruros, simportador de
  
- OAT, proteínas en el transporte de aniones orgánicos, 65
- OCT, familia, en el transporte de cationes orgánicos, 66
- Oncótica, presión, 52
  - capilares glomerulares, 28f, 28-29,29c 31-33, 54
  - capilares peritubulares, 54c, 112-114
  - cápsula de Bowman, 28
  - intersticial, 54c
- y presión neta de filtración, 27-28, 54
- Orgánicas, sustancias, 60-72
- aniones, 64c, 64-66, 201c
- cationes, 66,67c, 201c
- resorción y secreción de
- dependencia del pH de la, 66-67
- diferencias de, en los segmentos, 201c
- túbulo proximal, 61-66, 80, 201c
- Orina
  - concentración de, 77-78, 79, 90-94, 94c
  - flujo de, 5f, 12
  - diuresis osmótica, 82
  - formación de, 5f, 13, 17
  - osmolalidad de, 77, 90-94
  - pH de, 67, 163,165,170, 170c
  - alcalosis metabólica, 176
  - volumen y composición, 77, 79
- comparación del filtrado glomerular, 18
- comparación del líquido intersticial medular, 94c
- natriuresis y la diuresis por presión, 108,1 10f
- Osmolalidad, 52, 53
- coloides, 27-28, 52
- y control de la secreción de ADH por los osmo-receptores, 123f, 124-125
  - líquido del asa de Henle, 83
  - líquido intersticial, 81, 89
  - gradiente medular, 90-94
- líquido del sistema del conducto colector, 86-89
- líquido del túbulo proximal, 81,82
- orina, 77, 90-94
- soluciones intravenosas, 172
- Osmolaridad cálculo de, 53
  - líquido extracelular, 107-108
- Osmorreceptores, control de la secreción de hormona antidiurética por los, 123f, 124-125
- Osmosis, 52,74,78, 81
- Osmótica, presión, 52-53. *Véase también* Osmolalidad
- Osteólisis osteocítica, 185, 186f, 187
- Osteomalacia, 181
- Osteoporosis, 181, 185
- Óxido nítrico en la retroalimentación tubuloglomerular, 112
  
- Papila renal, anatomía de la, 4, 5
- Paracelular, transporte, 47, 48f, 56, 83
- Paratiroides, hormona
  - y equilibrio del, calcio, 185, 186f, 187-189
  - fosfato, 187, 188, 189-190
- Pedículos de los podocitos, 8f, 9
- Pelvis renal, anatomía de la, 5f
- Péptidos, captación de, 63-64
- Peritubulares, capilares
  - movimiento de líquido hacia los, 54, 54c
  - vía transcelular del, 55f, 56-57
- presión oncótica en, 54c, 112-114
- Peso molecular y filtración glomerular, 26-27 pH extracelular e intracelular, 171
- líquido tubular, 67
- líquidos dietéticos, 155
  - paradoja del jugo de frutas, 155
- orina, 67,163, 165,170, 170c
- alcalosis metabólica, 176
- plasma, 163, 165
- regulación del, 150-179
- y resorción o secreción pasivas, 66-67, 68f
- sistemas amortiguadores en, 152-155,163-166
- soluciones intravenosas, 172
- trastornos acidobásicos, 173-175
- Pirámides renales, anatomía de las, 4, 5f
- Plasmático, flujo, renal
  - depuración de paraaminohipurato como medición del, 41
  - efectivo, 41
- razón del, con la tasa de filtración glomerular, 25, 33
- valor normal del, 25
- Plasmático, volumen, total, 18
- Podocitos, 7f, 8f, 9 Poiseuille, ley de, 25
- Polaridad del epitelio, 55
- Potasio, 134-149
  - canales del, 47, 83, 140f, 141
  - ROMK (medulares renales externos), 140f, 141
  - concentraciones plasmáticas de, 134, 135
  - corporal total, 135
  - diuréticos ahorradores de, 147, 203c
  - equilibrio del, 134-149
  - afección del, por la aldosterona. *Véase* Aldosterona y equilibrio del potasio por los diuréticos, 139, 145-147,176,177f
  - compartimientos intracelular y extracelular, 134-136
  - trastornos acidobásicos, 136, 147-148, 176, 177f
  - excreción de, 2, 41, 138-139
  - afección de la, por los diuréticos, 145-147
  - por la ingestión, 141, 142f
  - trastornos acidobásicos, 147-148
  - ingestión de, 2,41, 142-143
  - y excreción, 141, 142f y resorción, 137, 137c, 138
  - 138 mecanismos de transporte del, 50, 51,135, 137-138
  - ATP-asa de sodio y potasio en los, 135, 136, 138, 139-141, 142
  - simportadores en los, 50, 83, 84f, 137-138,139
  - transcelulares, 140f pérdida de, en la alcalosis, 147

Potasio (*Cont.*)

- resorción y secreción de, 41, 136-147, 201c
  - afección de, por la ingestión, 137, 137c, 138
  - por el sodio, 139, 141-142, 144f, 144-145
  - asa de Henle, 137c, 137-138, 139, 201c
  - sistema del conducto colector, 137c, 138, 139-147, 201c
- túbulo contorneado distal, 137c, 138, 201c
- túbulo proximal, 136, 137, 137c, 139, 201c
- Presión arterial, 3, 98-115
  - afección de la, por el contenido corporal de sodio, 107-108
    - por renina y angiotensina, 101-104 por la retroalimentación tubuloglomerular, 35, 110-112
  - y equilibrio glomerulotubular, 115
  - y excreción de agua, 33, 108-109, 110f y excreción de sodio, 33, 108-109, 110f
  - hipertensión, 127, 128, 129c-131c
  - presión capilar peritubular y presión hidráulica intersticial que afectan a la, 112-114
  - punto de ajuste de, 98-99, 100, 104-105
  - regulación de, por los barorreceptores, 99-100, 101, 104-105, 123f, 123-124
  - intrarrenal, 100-101, 102f, 103f, 104f
  - regulación, a corto plazo, 99-100
    - sucesión de acontecimientos en, 102f
  - regulación de, a largo plazo, 99, 104-105
  - regulación de, a plazo intermedio, 99-100-104
  - sucesión de acontecimientos en, 102f
  - y tasa de filtración glomerular, 33-35, 109, 110f
  - trastornos genéticos que afectan a, 128, 129c-131c
  - volumen sanguíneo que afecta a, 3, 102f, 105-110
  - presión hidráulica o hidrostática en, 25-26, 54c, 112-114
- Presión hidráulica o hidrostática, 25-26, 51-52
  - capilares glomerulares, 25-26, 54
    - afección de la, por la resistencia arteriolar, 25-26, 31, 32f
    - y proceso de filtración, 28, 28f, 29c, 31, 34, 51-52
  - capilares peritubulares, 25-26, 54c, 112-114
  - cápsula de Bowman, 28, 28f, 29c, 31, 34, 51-52
  - intersticial que afecta a la resorción, 53-54, 54c, 112-114
    - y presión neta de filtración, 27-28, 54
- Presión, natriuresis y diuresis por, 33, 108-109, 110f
- Principales, células, 12
  - afección de las, por la aldosterona, 116, 118f
  - por la hormona antiurética, 89
- funciones, 85, 202c
- resorción de sodio, 85, 86
- secreción de potasio, 138, 139-147
- trastornos acidobásicos, 147
- vías de transporte en, 86f
- Prostaglandinas en la autorregulación de la TFG, 111, 111f
- Proteínas
  - captación y resorción de, 63-64, 201c
  - dietéticas, 155, 163
  - filtrado glomerular, 26-27, 63
  - orina, 63-64
- Radiales, corticales, arterias, 12, 14f, 15f
  - resistencia en las, 25
- Raquitismo, 181, 187
- Remodelación del hueso, 185
- Renal, arteria
  - anatomía de la, 12
  - presión en la, 26
    - y flujo sanguíneo renal, 26
- Renina
  - interacciones entre, y angiotensina II, 104
  - secreción de, 16, 101-104
  - hipertensión, 128
  - sucesión de acontecimientos en la, 102f, 103f, 104f
- Resistencia en la vasculatura renal, 25-26
  - y presión hidrostática en los capilares glomerulares, 25-26, 31, 32f
- Resorción tubular. *Véase* Túbulos, resorción y secreción en los
- Ringer con lactato, solución de, 172
- Riñones, funciones de los, 2-4
- Sal, ingestión de, 127
  - que afecta al apetito, 127
- Salinas intravenosas, soluciones, 172
- Secreción tubular. *Véase* Túbulos, resorción y secreción en los
- Sed, 2, 125-127
- Seudohipoadosteronismo, 120f, 130c, 131c SGLT, proteínas, en el transporte de sodio y glucosa, 50, 51, 57
- SGLUT, simportador, 62
- Simpático, sistema nervioso
  - distribución del, hacia los riñones, 16
  - excreción de sodio, 121
  - regulación de la presión arterial, 100, 101
  - secuencia de acontecimientos en la, 102f, 103f, 104f, 105f
    - y tasa de filtración glomerular, 109, 111, 111f
  - regulación renal, 21
- Simportadores, 50-51, 61, 62
  - de sodio, y bicarbonato, 51, 158, 159f
  - y cloruro, 84-85, 85f, 183f, 188
  - y glucosa, 50, 51, 57
  - potasio y dos cloruros, 83, 84f, 112, 137-138, 139
- Síntesis, 17, 41
- Sobrehidratación, gradiente osmótico medular en la, 94
- Sodio, 116-122
  - canal de, 47
  - cloruro de, concentración de, en la mácula densa que afecta a la secreción de renina, 102-104, 103f, 104f, 106f, 112
  - reacción de la célula a los cambios de la, 104, 107f, 112
  - retroalimentación tubuloglomerular sobre la, 35, 112, 113f, 114f
  - contenido corporal total de, 107-108
    - en la hipertensión, 128
  - equilibrio del, 2, 74, 74c, 116-122
    - que afecta a la aldosterona, 116-117, 118f, 120f, 144f, 144-145
    - que afecta a la hormona antiurética, 119-120
    - que afecta al volumen sanguíneo y la presión arterial, 3
  - péptidos natriuréticos que afectan al, 118-119

- sudación (diaforesis) que afecta al, 125,126f  
 trastornos genéticos que afectan al, 128,  
 129f-131c
- excreción de, 2, 20c, 74, 121-122, 122c  
 y excreción de agua, 124  
 insuficiencia cardiaca, 127-128  
 natriuresis por presión, 33, 108-109,110f  
 orina concentrada y diluida, 94c  
 péptidos natriuréticos que afectan a la, 119  
 tasa de filtración glomerular que afecta a la, 109,  
 115,121
- filtración de, 74, 115  
 carga filtrada en la, 33  
 equilibrio glomerulotubular en la, 115, 115c y  
 resorción, 20c, 35, 115c, 122c  
 fuga retrógrada de, 57, 58, 88  
 ingestión de, 2, 74, 74c, 109  
 apetito por sal que afecta a la, 127  
 y concentraciones de aldosterona, 144f, 144-145  
 diaria promedio, 127  
 y resorción de calcio, 184  
 mecanismos de transporte de, 53, 75  
 activo, 51, 74, 75
- antiportadores en los, 50, 57, 108, 110f  
 asa de Henle, 83, 84f  
 difusión paracelular, 83  
 simportadores en los, 50-51, 57, 62, 83, 84f  
 sistemas de gradiente limitado, 57-58, 82  
 transcélulares, 55f, 55-56, 74, 75, 83, 84f  
 túbulo contorneado distal, 84-85, 85f  
 potasio y dos cloruros, simportador de asa de Henle,  
 83, 84f
- células de la mácula densa, 112  
 resorción de potasio, 83, 137-138, 139  
 resorción de, 20c, 22, 53,74-75  
 que afecta a la resorción de otras sustancias,  
 81-82, 82c
- asa de Henle, 74, 75c, 82-83, 84f, 201c  
 comparación con la resorción de agua, 75c, 78,  
 82
- diferencias de la, en los segmentos, 74-75, 75c,  
 79-82, 108,201c
- péptidos natriuréticos que afectan a la, 118  
 y resorción de calcio, 184  
 y resorción de cloruro, 74, 75-77  
 y resorción de potasio, 139, 141-142  
 sistema del conducto colector, 75, 75c, 85-86,  
 86f, 116,201c
- sistemas de gradiente limitado, 57-58, 82  
 y tasa de filtración, 20c, 35, 115c, 122c  
 túbulo contorneado distal, 74, 75c, 84-85, 85f,  
 201c
- túbulo proximal, 74, 75, 75c, 79-82, 108, 201c  
 volumen extracelular que afecta a la, 175-176
- Sodio y bicarbonato, simportadores de, 51, 158, 159f  
 calcio, antiportador de, 182, 183f, 188  
 cloruro, simportador de, en el túbulo contorneado  
 distal, 84-85, 85f, 183f, 188
- Sodio e hidrógeno, antiportador de, 50, 75, 76f, 81  
 namuresis y la diuresis por presión, 108,110f  
 secreción de amonio, 167  
 secreción de iones de hidrógeno, 158,159f, 161  
 Sodio y potasio, ATP-asa de, 51, 55,74,75,108  
 transporte de potasio, 135,136,138,139-141, 142
- Starling, fuerzas de, 28, 52, 54  
 que afectan a la absorción capilar peritubular, 54,  
 56, 112-114
- Sulfato, resorción de, 201c
- Suprarrenales, trastornos, 120f  
 hipertensión en los, 128
- Tallo cerebral, centro vasomotor del, en la regulación  
 de la presión arterial, 99-100, 102f
- Tetania por calcio bajo, 181-182
- TFG. Véase Filtración glomerular, tasa de
- Transcitosis, 51
- Transporte, mecanismos de, 46-59  
 activos, 50, 51,61  
 secundarios, 50  
 aminoácidos, 61, 64  
 aniones orgánicos, 64-66  
 antiportadores en los. Véase Antiportadores asa de  
 Henle, 83, 84f, 91  
 calcio, 182, 183f, 184-185, 187  
 canales, 47-49  
 cationes orgánicos, 66  
 difusión en los, 47-49, 49f, 50  
 endocitosis y transcitosis en los, 51  
 epiteliales, 46,47-51, 56-58  
 fuga retrógrada en los, 62, 112  
 de sodio, 57, 58, 88  
 intercambio a contracorriente en, 50, 93  
 limitaciones sobre la tasa de, 56-58  
 osmolalidad y presión osmótica en, 42-53  
 osmosis, 52, 74, 78, 81 paracelulares, 47, 48f, 56,  
 83 presión hidrostática en, 51-52  
 simportadores. Véase Simportadores sistema de  
 conducto colector, 86f-88f, 90f  
 sistemas de gradiente limitado, 56, 57-58, 82  
 sistemas tubulares de máximo limitado, 56-57,  
 61, 62f, 62-63  
 transcélulares, 47,48f, 55-56  
 del sodio, 55f, 55-56,74,75, 83, 84f  
 túbulo contorneado distal, 84-85, 85f  
 túbulo proximal, 53, 56, 76f  
 uniportadores, 50, 56, 57,70  
 urea, 69f, 69-70, 90f, 93
- Transporte transcélular, 47, 48f, 55-56  
 de sodio, 55f, 55-56,74,75, 83, 84f
- Tubo digestivo, actividad del  
 y equilibrio acidobásico, 151, 155-156 y  
 equilibrio del calcio, 181, 182, 186f  
 afección de la, por la vitamina D, 185-187,  
 188
- Tubulares, sistemas, de máximo limitado, 56-57  
 resorción de glucosa en los, 57, 61, 62f,  
 62-63, 82
- secreción de aniones orgánicos en, 65  
 secreción de cationes orgánicos en, 66
- Túbulo proximal  
 anatomía del, 6f, 9, 11f  
 mecanismos de transporte en el, 53, 56, 76f  
 permeabilidad del, al agua, 78, 81,82  
 resorción y secreción en, 22,79-82, 201c  
 agua, 75c, 78, 80f, 81-82, 201c  
 cloruro, 76f, 77, 80f, 80-81, 201c  
 iones de bicarbonato e hidrógeno, 76f, 79-80, 80f,  
 157-161, 201c

## 214 / ÍNDICE ALFABÉTICO

- Túbulo proximal (*Cont.*)  
  resorción y secreción en (*Cont.*)  
    potasio, 136, 137, 137c, 139, 201c  
    sodio, 74, 75, 75c, 79-82, 108, 201c  
    sustancias orgánicas, 61-64, 61-66, 80, 201c  
  total de solutos, 81-82
- terminología relacionada con el, 10c, 12
- Tubuloglomerular, retroalimentación, 35, 110-112  
  ejemplo de, 114f  
  sucesión de acontecimientos en la, 112, 113f
- Túbulos, 5, 6f, 9-12  
  asa de Henle. *Véase* Henle, asa de conectores, 6f, 10, 10c, 11f, 12, 22  
  contorneado distal. *Véase* Distal, túbulo contorneado  
  mecanismos de transporte en los. *Véase* Transporte,  
    mecanismos de metabolismo  
  en, 21  
  proximal. *Véase* Túbulo proximal  
  resorción y secreción en, 78-79  
    ácidos y bases, 157c, 157-161  
    agua. *Véase* Agua, resorción de calcio. *Véase* Calcio, resorción de cloruro. *Véase* Cloruro, resorción de comparación de, 18, 19f, 20  
    diferencias de, entre segmentos, 22, 79-89, 95f, 201c  
    isoosmóticas, 53, 82  
    pasivas, dependencia del pH de, 66-67, 68f  
    potasio. *Véase* Potasio, resorción y secreción de procesos básicos de, 16-17, 17f, 18-20  
    sodio. *Véase* Sodio, resorción de tasa neta de, 41  
    totales de solutos, 81-82  
  segmentos de, 9-10  
    diferencias regionales, 13, 22, 79-89, 201c  
    terminología de, 10c  
  sistema del conducto colector. *Véase* Conducto colector, sistema del
- Uniones apretadas epiteliales, 9, 47, 48f, 56  
  permeabilidad de las, 56, 57, 58
- Uniportadores, 50, 56, 57  
  proteínas GLUT en el transporte de glucosa, 50, 56, 57, 62  
  proteínas UT en el transporte de urea, 70, 93
- Urato y ácido úrico, 66  
  concentraciones plasmáticas de, 66  
  excreción de, 2  
  resorción y secreción de, 64c, 66, 201c
- Urea, 20c, 60-61, 68-71  
  concentraciones plasmáticas de, 68, 70, 93  
  como indicadores de la tasa de filtración glomerular, 44  
  excreción de, 2, 3, 20, 37, 44, 68-69, 166  
  orinas concentrada y diluida, 94c  
  mecanismos de transporte de, 69f, 69-70, 90f, 93  
  nitrógeno de, en sangre, 68  
  permeabilidad a la, afección de la, por la hormona antidiurética, 93-94  
  producción hepática de, 68-69, 71  
  recirculación medular de, 70-71, 93-94  
  regulación de la excreción de agua, 69-70  
  resorción de, 20, 20c, 69-71, 93, 201c
- Uremia, 68
- Uréteres, anatomía de los, 4, 5f
- UT como transportador de urea, 70, 93
- Vasculatura  
  anatomía de la, 12-13, 14f-15f  
  resistencia y presión en la, 25-26
- Vasomotor, centro, del tallo cerebral, en la regulación de la presión arterial, 99-100, 102f
- Vasopresina. *Véase* Antidiurética, hormona
- Vasos rectos, 91-93  
  anatomía de los, 13, 14f, 15f  
  intercambio por contracorriente, 93
- Vasos sanguíneos, 12-13, 14f-15f  
  resistencia y presión en los, 25-26, 31, 32f, 34
- Vitamina D, 3, 181, 185-187, 188  
  deficiencia de, 187
- Volumen sanguíneo y presión arterial, 3, 102f, 105-110
- Yuxtaglomerular, aparato, 7f, 16
- Yuxtamedulares, nefronas, 11f, 13, 16

# Fisiología renal de Vander

Sexta edición

Douglas C. Eaton  
John P. Pooler

Conciso y legible, este texto explora los aspectos fundamentales de la fisiología renal que son esenciales para la comprensión de la medicina clínica.

- Ofrece la mejor revisión para el Paso 1 del USMLE
- Presenta las funciones normales del riñón y correlaciones clínicas con estados de enfermedad
- Ofrece investigación reciente en principios moleculares y genéticos, subrayando la fisiología renal
- Describe la interrelación entre la presión sanguínea y la función renal
- Incluye conceptos clave, objetivos de aprendizaje, ejemplos clínicos, y preguntas de estudio
- Provee una revisión extensa de los conceptos y funciones de la fisiología renal
- Explica detalladamente conceptos difíciles sin simplificarlos en exceso

**LANGE**

Publicaciones para estudiantes  
de medicina desde 1938



**McGraw-Hill**  
**Interamericana**

ISBN-10: 970-10-5641-8  
ISBN-13: 978-970-10-5641-7



9 789701 056417

Visítanos en

**ACCESSMedBooks.com**

The McGraw-Hill Companies

Visite nuestra página WEB  
[www.mcgraw-hill-educacion.com](http://www.mcgraw-hill-educacion.com)