

## MANUAL DE LABORATORIO: FUNCION RENAL

**Autores:** Alfredo Hinestrosa Díaz-del-Castillo,<sup>1</sup>  
Lina Vargas, Erick Castaño, Jaime Vegoechea<sup>2</sup>  
**Ilustraciones:** Maximiliano Di Domenico<sup>3</sup>  
Asesoría Científica: Jorge Alvernia, MD.<sup>4</sup>  
Revisión y Edición: Juan Darío Convers E. MD<sup>5</sup>

El 70% de nuestro organismo es agua y a pesar de esta proporción “constante” en condiciones normales son muchos los mecanismos que intervienen en su regulación. Uno de estos es el riñón, que posee una gran área de filtrado (glomerulo) con el fin regular la cantidad de algunos solventes y solutos.

Las variaciones diarias en la cantidad y composición de los alimentos y líquidos, requieren la excreción de estos productos y de sus metabolitos en cantidades precisas que se equilibren con las ingeridas. Los riñones actúan principalmente para mantener el volumen y la composición del medio *extracelular*, pero el continuo intercambio de agua y de solutos a través de las membranas celulares, permite que también contribuyan indirectamente a la regulación y tonicidad del líquido *intracelular*.

### I. COMPARTIMIENTOS CORPORALES

Los grandes compartimientos de fluidos en el organismo son el compartimiento extracelular (LEC) e intracelular (LIC), aproximadamente un tercio del agua corporal total se halla en el LEC y dos tercios en el LIC. El agua corporal total constituye entre el 50-60% del peso corporal total de un individuo.

Los iones constituyen el 95% de los solutos suspendidos en los fluidos orgánicos y la suma de los cationes y aniones en cada compartimiento es equivalente de tal forma que en cada espacio el fluido es eléctricamente neutral y químicamente isosmolar. El catión predominante en el LIC es el K<sup>+</sup>, mientras los aniones predominantes son los fosfatos orgánicos y proteínas, también se encuentran cantidades menores de Mg<sup>++</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup> y Na<sup>+</sup>. En el LEC el principal catión es el Na<sup>+</sup> y el principal anión el Cl<sup>-</sup>, hallándose cantidades menores de urea, proteínas, glucosa y HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. (El HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> es un anión predominante del LEC).

La concentración de aniones y cationes junto con la otras sustancias en sangre (como el BUN u la glucosa) determinan la osmolaridad del plasma; aunque el Na<sup>+</sup> es el principal determinante. Su valor normal oscila entre 290 +/- 10.

Osmolaridad Sanguínea (mOsm/L) :  $2 \text{ Na}^+ + \text{ K}^+ + \frac{\text{Glicemia (mg/dl)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dl)}}{2.8}$

### II. MANEJO DEL SODIO

Un Ion es una partícula cargada positivamente (catión) o negativamente (anión) que genera un **gradiente eléctrico**. En los diferentes compartimientos la suma de las cargas de estas partículas debe ser cero (**electroneutralidad**) sin importar la carga total en cada compartimiento. Otro concepto importante es el de **tonicidad**, termino utilizado para describir la osmolaridad de una solución *comparada* con la del plasma. Se dice que las soluciones que tienen la misma osmolalidad del plasma son *isotónicas*, aquellas que la tienen mayor son *hipertónicas*, y las que tienen menor son *hipotónicas*.

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina / Monitor de Fisiología, Pontificia Universidad Javeriana

<sup>2</sup> Estudiante de Medicina / Monitor de Fisiología, Pontificia Universidad Javeriana

<sup>3</sup> Estudiantes de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana

<sup>4</sup> Medico, Neurocirujano Profesor Departamento de Ciencias Fisiológicas, Pontificia Universidad Javeriana

<sup>5</sup> Medico, Profesor Departamento de Ciencias Fisiológicas, Pontificia Universidad Javeriana

La **Osmosis** es definida como el movimiento de agua a través de una membrana semipermeable en respuesta a una diferencia en la concentración de esta a través de la membrana. Una membrana semipermeable es selectivamente permeable al solvente (agua) pero no a los solutos; cuando consideramos soluciones con diferentes concentraciones de soluto separadas por una membrana semipermeable, el flujo de agua es desde la solución con bajo soluto hacia la de alta concentración.

La **Presión Osmótica** es la presión requerida para prevenir el movimiento de agua pura en una solución a través de una membrana semipermeable.

El sistema tubular del nefron posee un consumo elevado de energía que en su mayoría se halla representado por la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa, principal artífice de los procesos de reabsorción y secreción tubular.

Entre el 60-70% del  $\text{Na}^+$  filtrado se reabsorbe en el TCP acompañado de un anión para mantener la electroneutralidad ( el 75% es  $\text{Cl}^-$  y el 25% es  $\text{HCO}_3^-$ ), también se reabsorben dos tercios del agua filtrada gracias a la fuerza osmótica generada por la absorción de  $\text{Na}^+$ .

Para este fin existen tres mecanismos diferentes:

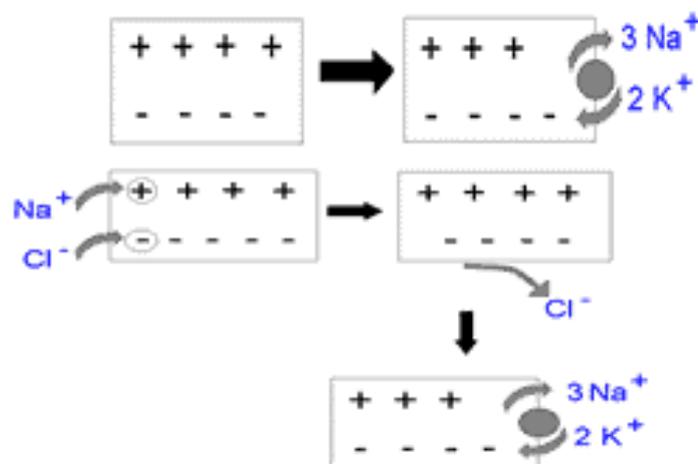
- Cotransporte Na-soluto (glucosa, aminoácidos, lactato etc.)
- Intercambio  $\text{Na}^+$ -Hidrógeno (antiporte)
- Transporte de  $\text{Na}^+$  impulsado por Cloro

### TUBULO CONTORNEADO PROXIMAL (TCP)

La bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP asa se halla en la célula tubular a nivel basolateral y si tomamos un tiempo hipotético cero esta bomba generara un desequilibrio sacando 3 iones  $\text{Na}^+$  de la célula e introduciendo desde el líquido peritubular 2 iones K: (**Fig. 1**)

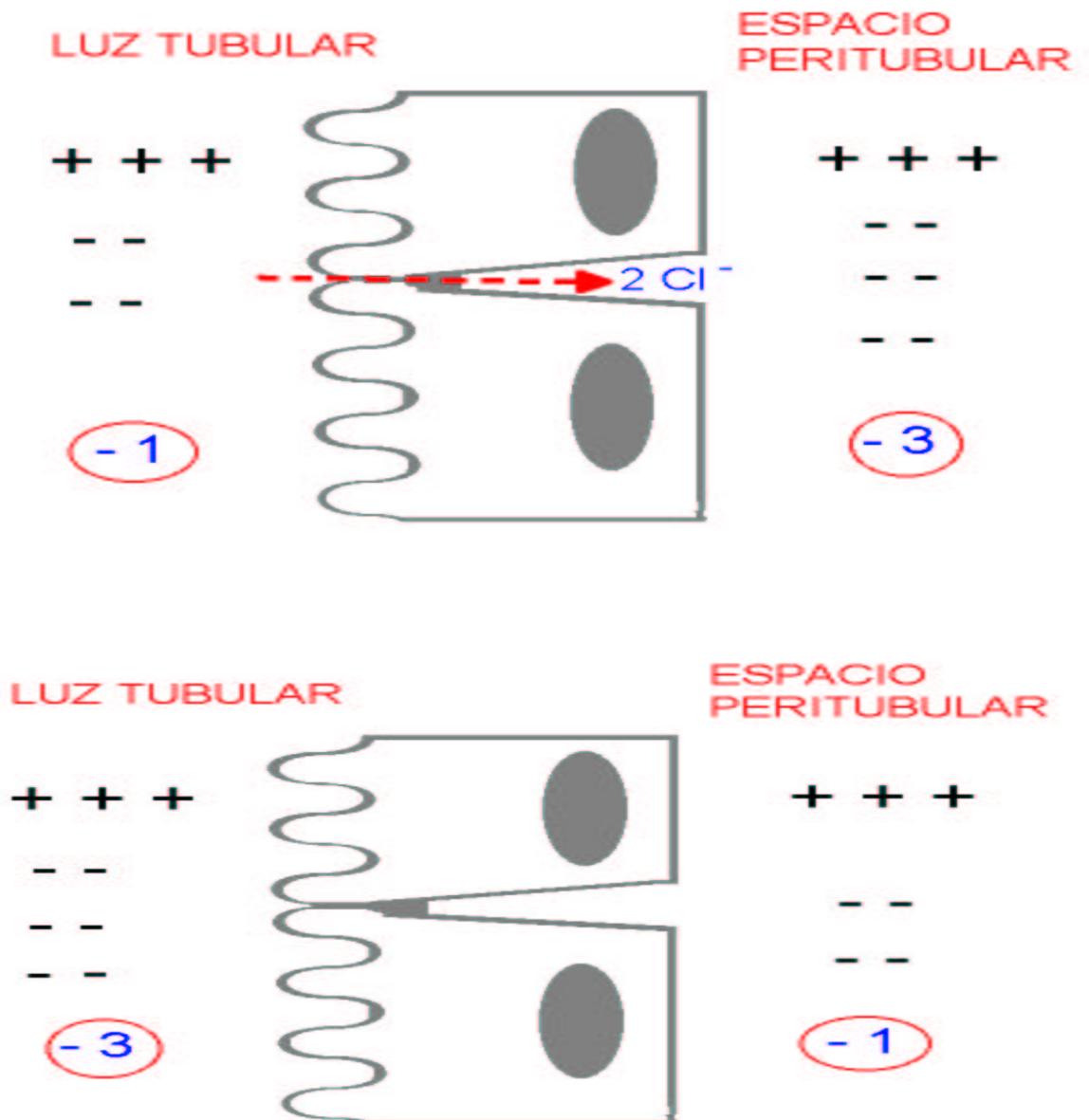
Así la carga intracelular será negativa (gradiente electromecánico), para mantener la electroneutralidad se podrán realizar dos acciones: que ingrese un ion cargado positivamente (catión) o que se saque de la célula un ion negativo (anión), en el caso del TCP un ion  $\text{Na}^+$  Ingresa a

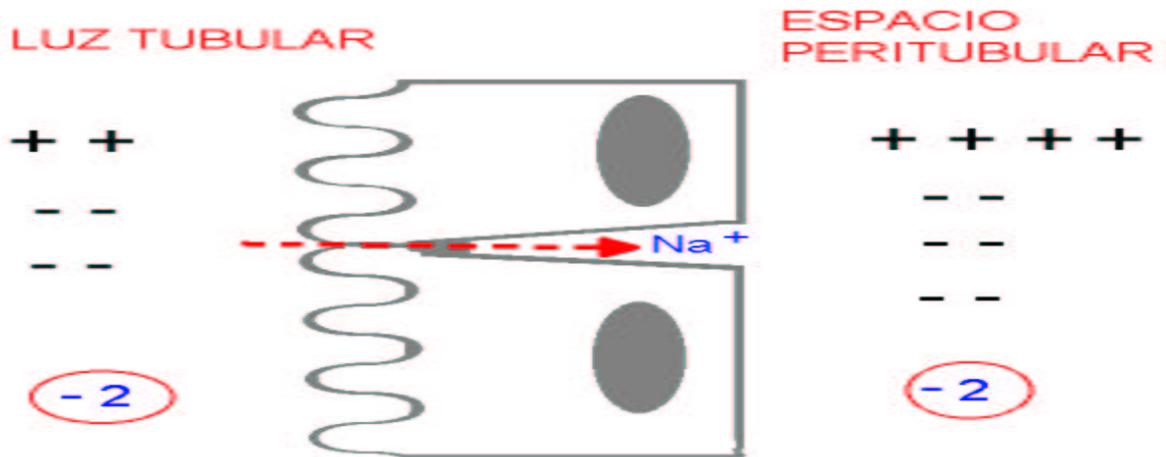
la célula desde la luz tubular acompañándose algunas veces de un soluto sin carga eléctrica (glucosa, aminoácidos, lactato etc.) pero siempre de otro ion que puede ser negativo cuando va en la misma dirección que el  $\text{Na}^+$  ó positivo cuando va en dirección contraria y sale de la célula, todo con el fin de mantener la electroneutralidad, en esta sección tubular con el ingreso del Cloro (cotrasporte Na-soluto) o de la salida de un Hidrógeno (antiporte  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ).



Ante el ingreso del  $\text{Cl}^-$  las cargas negativas serán mayores en la célula y este siguiendo su gradiente difundirá pasivamente por las uniones estrechas intercelulares; en este momento la célula tendrá electroneutralidad (igualdad de cargas negativas y positivas en su interior), pero la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa al sacar 3 iones  $\text{Na}^+$  e introducir 2 iones  $\text{K}^+$  generara nuevamente el desequilibrio y el proceso iniciara nuevamente. Este ejemplo ilustra brevemente los dos primeros mecanismos de reabsorción de  $\text{Na}^+$  en el TCP. (**Fig. 2**)

El transporte de  $\text{Na}^+$  impulsado por cloro es permitido por un gradiente en el cual la cantidad de cloro en el tubulo ( $\approx 132\text{mmol/L}$ ) es mayor que en el espacio peritubular ( $\approx 110\text{mmol/L}$ ) Creando un gradiente que gracias a la alta permeabilidad del tubulo al  $\text{Cl}$  permitirá su difusión pasiva (del tubulo hacia el espacio peritubular) por las uniones intercelulares estrechas "permeables", ante la salida de este anión el tubulo quedara "mas positivo" que el espacio peritubular, y para mantener la electroneutralidad se puede: aumentar las cargas positivas en el tubulo ó disminuir sus cationes, en este caso y gracias a la alta permeabilidad del  $\text{Na}^+$ , difundirá hacia el espacio peritubular. (fig 3,4 y5)





Vale la pena mencionar, que es de vital importancia para que el proceso de reabsorción sea óptimo, la perfecta operación de la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPasa localizada en la membrana baso lateral de las células ductales, que es ella la responsable de gradiente de concentración para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{K}^+$ , necesario para muchos de los procesos de reabsorción en la nefrona. Esta permite que el sodio reabsorbido que se halla en el ámbito intracelular pueda ser transportado al espacio peritubular y posteriormente ingrese a los vasos sanguíneos, al mismo tiempo y para mantener el equilibrio eléctrico introduce potasio a la célula para luego ser excretado al tubulo renal.

### ASA DE HENLE (AH)

En el asa de henle (AH) se reabsorbe aproximadamente el 25% del  $\text{Na}^+$  filtrado y el 20% del agua y Urea, de esta forma el líquido isotónico que sale del TCP se concentra y luego se diluye para ingresar al nefron distal como una sustancia hipotónica.

**Gradiente Medular- Mecanismo de contracorriente:** El término gradiente medular se utiliza para referirse a la concentración creciente en osmolaridad tubular y peritubular desde la corteza (300mosm/Kg.  $\text{H}_2\text{O}$ , igual al plasma) hasta la medula renal (1200mosm/Kg.  $\text{H}_2\text{O}$ ). El mecanismo de contracorriente es el sistema que se encarga de mantener el gradiente medular y así la reabsorción de agua y solutos en el AH. Para este mecanismo son indispensables tres factores:

1. Movimiento del líquido en direcciones opuestas o contracorriente en sus dos segmentos.
2. Permeabilidades diferentes a lo largo del tubulo (segmento descendente permeable al agua y segmento ascendente permeable los solutos)
3. Transporte activo de iones hacia el espacio peritubular a nivel del segmento ascendente grueso del AH gracias a la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$

Nuevamente imaginemos un tiempo hipotético cero en el que el líquido tubular y peritubular son *isoosmolares* (igual concentración de soluto y solvente en el tubulo y en el espacio peritubular)

Si se activa la bomba  $\text{Na}/\text{K}/\text{2Cl}$  en el segmento ascendente grueso (SAG) del AH, que se encarga de sacar un ion  $\text{Na}^+$ , un ion  $\text{K}^+$  (dos cationes) y dos iones  $\text{Cl}^-$  (dos aniones) del tubulo hacia el espacio peritubular, aumentando en este espacio su carga de solutos (Hiperosmolar) pero electroneutral, de esta forma facilita la salida de agua desde el segmento descendente delgado (SDD) como mecanismo para diluir el exceso de iones.

2-3% De esta forma al final del SDD el líquido tubular será Hiperosmolar ( $\approx 1200\text{mosm}/\text{Kg}.\text{H}_2\text{O}$ , debido a la concentración de electrólitos por la salida de agua) y el líquido peritubular a este nivel mantendrá la misma osmolaridad gracias a los vasa recta que reabsorben solutos pero



Cotransporte Na<sup>+</sup> K<sup>+</sup> / 2Cl<sup>-</sup> por transporte activo en el segmento ascendente grueso del AH



*preferencialmente agua* y permiten que en el intersticio se concentren solutos.

El líquido que entra al AH a medida que desciende se va concentrando (perdiendo agua) hasta un punto máximo al nivel de su vértice y al ascender por el SAG gracias al transporte activo de solutos se va diluyendo, el resultado neto un líquido hipoosmolar-hipotónico al finalizar el AH (reabsorción del 25% del Na<sup>+</sup> y 20% del Agua filtrada).

### Segmento descendente delgado (SDD)

Por las características propias de su epitelio, este segmento tiene una permeabilidad alta al agua y relativamente baja a los solutos; a medida que el líquido tubular se aproxima al final del SDD su osmolaridad se incrementa, recordemos que gracias al gradiente medular, la osmolaridad del líquido peritubular se incrementa de la corteza hacia la medula y este gradiente osmótico permite que el agua fluya desde la luz tubular buscando "diluir" e igualar las osmolaridades. El resultado es una reabsorción de tres cuartas partes del agua que ingresa a este segmento, Incrementando su osmolaridad de 300 a 1200 mosm/ Kg H<sub>2</sub>O.

### Segmento ascendente delgado (SAD)

Este segmento se halla únicamente en nefrones de asa larga (yuxtamedulares), es impermeable al agua, moderadamente a la urea y altamente permeable al Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup>, A diferencia del SAG aquí no existen sistemas de transporte activo de solutos, el Na<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup> difunden pasivamente de la luz tubular al espacio peritubular, pero que mecanismo impulsa esta reabsorción pasiva si en el vértice del AH la osmolaridad tubular es igual a la peritubular (1200mosm/Kg H<sub>2</sub>O) ? Para explicar este proceso revisemos la proporción de solutos de cada espacio, en el peritubular su osmolaridad esta representada en: 600mosm por el Na<sup>+</sup> y el Cl<sup>-</sup> y 600mosm por la urea, a nivel del líquido tubular es diferente: 1120 mosm son de NaCl y 80 mosm por la urea, por lo tanto aunque las osmolaridades son iguales habrá un gradiente de concentración para que el NaCl tubular (1120mosm) salga hacia el espacio peritubular (600mosm) y por el contrario la urea peritubular (600mosm) ingrese a la luz del tubulo (80mosm).

### Segmento ascendente grueso (SAG)

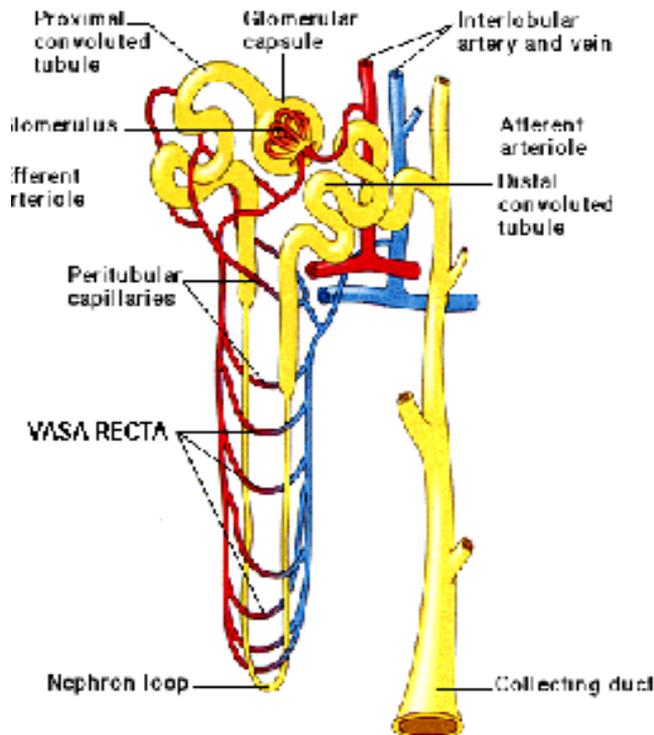
En este segmento se genera un líquido hipoosmolar e hipotónico, debido a sus características funcionales:

- Permeabilidad despreciable a la urea y al agua

- Presencia de un transportador activo en la membrana, la bomba Na/K/2Cl, que permite la reabsorción (paso del líquido tubular al espacio peritubular) de un ion sodio, un ion potasio y dos iones Cloro, sin generar una transferencia neta de cargas<sup>6</sup>

De esta forma al líquido tubular se le extraen solutos pero la cantidad de agua permanece constante, lo que permitirá como se menciono al principio, generar un líquido tubular hipotónico (150-200mosm/Kg H<sub>2</sub>O).

*\*Sistema de Capilares Renales*



**NEFRON DISTAL (tubulo contorneado distal, tubulo conector y tubulo colector)**

Se encarga de la reabsorción del 5-10% del Na<sup>+</sup> y 15% del agua filtrados, reabsorción de urea y secreción de K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>.

Algunos de estos efectos se hallan modificados dependiendo de la concentración de hormona antidiurética (ADH), producida en los núcleos paraventricular y supraoptico del hipotálamo. Esta aprovecha el mecanismo de contracorriente y las diferencias de permeabilidad al agua y a los solutos a nivel del tubulo colector generando reabsorción de urea y agua en grado variable según su concentración sanguínea.

Porcentaje de participación de las diferentes porciones de la nefrona en la absorción del Na<sup>+</sup>:

Porciones de la Nefrona	Porcentaje de Absorción de Na <sup>+</sup>
<i>Túbulo proximal</i>	60-70%
<i>Asa de Henle</i>	20-25%
<i>Tubulo distal</i>	4-5%
<i>Túbulo conector</i>	2-3%

<sup>6</sup> Aunque aparentemente el K<sup>+</sup> que entra a la célula se fuga por la membrana apical a la luz del tubulo, produciendo un aumento de cargas positivas (potencial transepitelial con luz positiva)

### **Regulación del equilibrio de Na<sup>+</sup>**

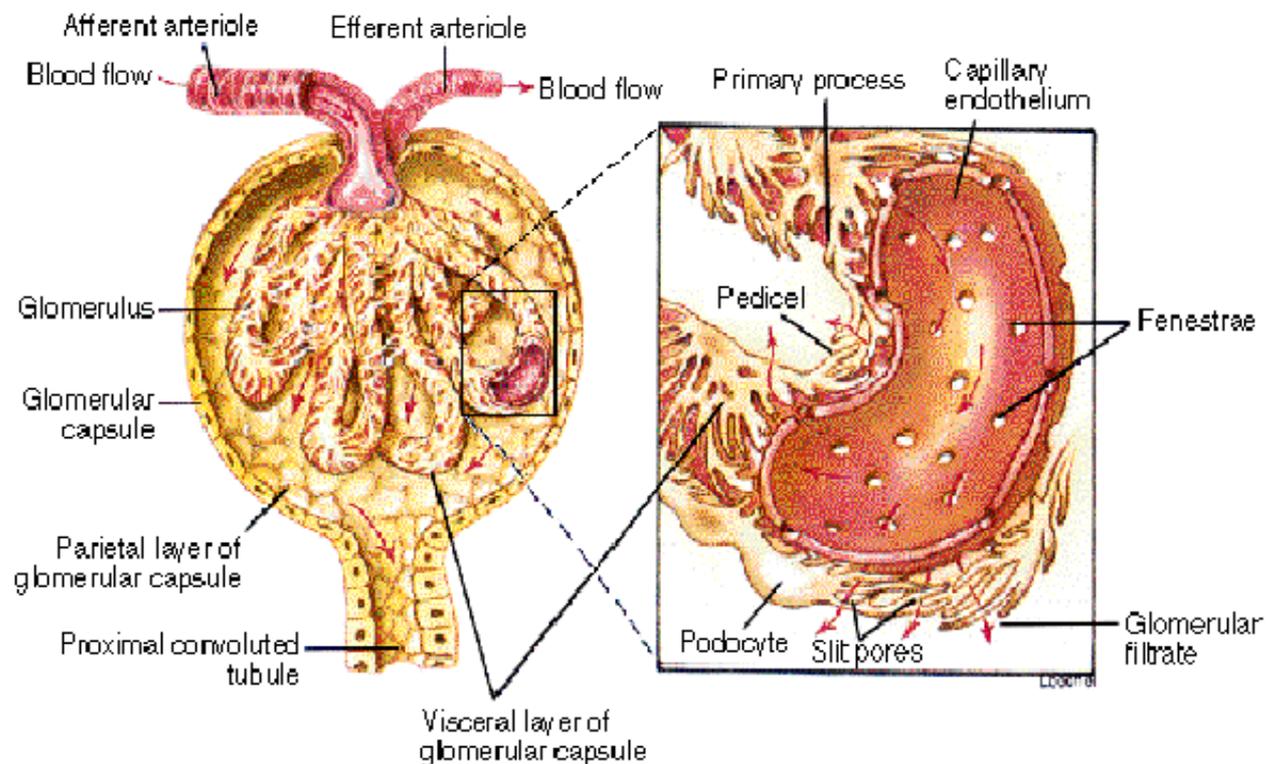
Sin una regulación fisiológica significativa de la entrada de Na<sup>+</sup> en el hombre, el equilibrio debe alcanzarse procurando que la salida de Na<sup>+</sup> se adapte a la entrada, por lo que, la salida de Na<sup>+</sup> está entonces regulada principalmente por los cambios en la cantidad de Na<sup>+</sup>, excretado en la orina.

Es adecuado considerar ahora, los mecanismos mediante los cuales se regula su excreción. Clásicamente se han identificado y descrito cuatro mecanismos de regulación:

1. Los cambios en la Velocidad de Filtración Glomerular (GFR ó VFG)
2. Aldosterona
3. Efecto del tercer factor
4. Factor natriurético auricular

### **Velocidad del Filtrado Glomerular**

Cuando cambia la ingesta de Na<sup>+</sup>, se producen cambios compensatorios en el VFG que pueden afectar la excreción de Na<sup>+</sup>. Recuerde que el regulador más importante de VFG es flujo plasmático renal efectivo, aunque el VFG también puede verse afectado por cambios de la presión neta de filtración. Los cambios en la ingesta de Na<sup>+</sup> pueden cambiar tanto el FPR como la presión neta de filtración y así el VFG. Dado que el Na<sup>+</sup> es principalmente un soluto extracelular, un incremento en su ingesta provoca un incremento en la osmolaridad plasmática y estimula a los osmoreceptores. La estimulación resultante de la sed y de la secreción de ADH provoca una expansión del volumen plasmático que genera un incremento tanto en la FPR como en la presión neta de filtración y así, un incremento en la VFG. El incremento en la VFG aumenta la carga filtrada y promueve su excreción.



*\*Formación del Filtrado Glomerular*

### **Aldosterona**

#### **A. Síntesis**

La Aldosterona es un corticoesteroide sintetizado por las células de la zona glomerulosa de la corteza de la glándula suprarrenal. Ella es el mineralocorticoide más abundante en la sangre en el cuerpo humano. Tiene una vida media de 30 minutos en condiciones básicas.

El colesterol esterificado, presente en las inclusiones o vacuolas lipídicas de las células adrenales es su precursor por excelencia.

Los factores que estimulan su síntesis y liberación son:

1. ACTH

2. Angiotensina II
3. Aumento de la concentración plasmática de  $K^+$
4. Disminución de la concentración plasmática de  $Na^+$  y agua
5. Disminución de la concentración plasmática de FNA

## B. Secreción

La mayoría de la aldosterona secretada por las células de la corteza de la

glándula suprarrenal, se liga a la albúmina presente en la sangre. El resto de ella, puede unirse a una globulina ligadora de corticosteroides, llamada transcortina, aunque esta como su mismo nombre indica, tienen una alta preferencia por el cortisol.

## C. Inactivación

La gran mayoría de la aldosterona es metabolizada en el hígado mediante un proceso reductivo, que da como resultado y principal metabolito, la tetrahydroaldosterona que generalmente es conjugada con ácido glucorínico, conformando los glucuronidos que a su vez son excretados vía renal.

## D. Efectos fisiológicos

De manera somera, las funciones fisiológicas de la aldosterona pueden resumirse así:

1. Retención por reabsorción de  $Na^+$
2. Promoción de la secreción activa de  $K^+$  y  $H^+$

### 1. Retención de $Na^+$

La aldosterona estimula la reabsorción de  $Na^+$  en el túbulo conector y en el túbulo colector cortical y medular. Del total del  $Na^+$  filtrado, sólo el 1-2 % es reabsorbido gracias al efecto de esta sustancia.

La aldosterona ejerce su efecto interactuando con receptores intracelulares, ya que es de naturaleza lipofílica, estimulando en el núcleo, la síntesis de RNAm que a su vez es mediador para el traslado de proteínas recién sintetizadas abre de alguna manera los conductos protéicos de membrana para  $Na^+$  cerrados con anterioridad en la membrana de la célula renal. Esto permite la entrada de mayor cantidad de  $Na^+$  al interior de la célula, incrementando la concentración intracelular del ion en cuestión y el incremento de la actividad de la bomba  $Na^+/K^+$  ATPasa de la membrana basolateral.

La aldosterona también promueve la reabsorción de  $Na^+$  en las células epiteliales de las glándulas sudoríparas, salivares y de la mucosa gastrointestinal.

Al tener poder regulador sobre la excreción de  $Na^+$ , quien es el principal determinante de la osmolaridad plasmática, la aldosterona regula de manera indirecta la totalidad del contenido de  $Na^+$  en el cuerpo, mientras que la ADH regula la concentración plasmática de  $Na^+$  y agua.

### 2. Secreción y excreción del K

La aldosterona promueve la secreción de K como efecto secundario a la reabsorción de  $Na^+$  en el túbulo distal este proceso es conocido como el proceso de intercambio Na-K distal, pero en realidad, es este segmento la reabsorción de  $Na^+$  está ligada a la secreción de  $K^+$  y de  $H^+$ . Este mineralocorticoide también aumenta de K en las secreciones glandulares.

### 3. Excreción del agua y regulación del volumen del LEC

La aldosterona causa un incremento en la retención de agua, secundariamente a la reabsorción de  $Na^+$  lo que lleva a un incremento del volumen del LEC, con un aumento de la rata de filtración glomerular y de la FPR y una disminución en la producción de Renina.

### 4. Aldosterona y el Equilibrio Acido- Base

La aldosterona afecta el equilibrio ácido-base a través de su efecto sobre la secreción de  $K^+$ . Esta también promueve la excreción de  $NH_4$  e  $H^+$ .

1. En el hiperaldosteronismo, hay una severa hipocalcemia con alcalosis metabólica sobregada.

2. En la alcalosis metabólica hay una marcada disminución del  $H^+$  intracelular con un aumento del  $K^+$  intracelular, lo que lleva a una marcada secreción de  $K^+$  en el túbulo distal, que termina en hipocalcemia con alcalosis metabólica sobreagregada.
3. En el hipoaldosteronismo, hay una hipercalemia que lleva a un aumento en la secreción de  $K^+$  en el riñón y con la acumulación de ion  $H^+$  que conlleva a una acidosis metabólica
4. En la acidosis metabólica hay un aumento de los iones intracelulares, con un aumento concomitante del  $K^+$  plasmático, es decir un estado de hipercalemia.

#### **E. Control de la secreción de aldosterona**

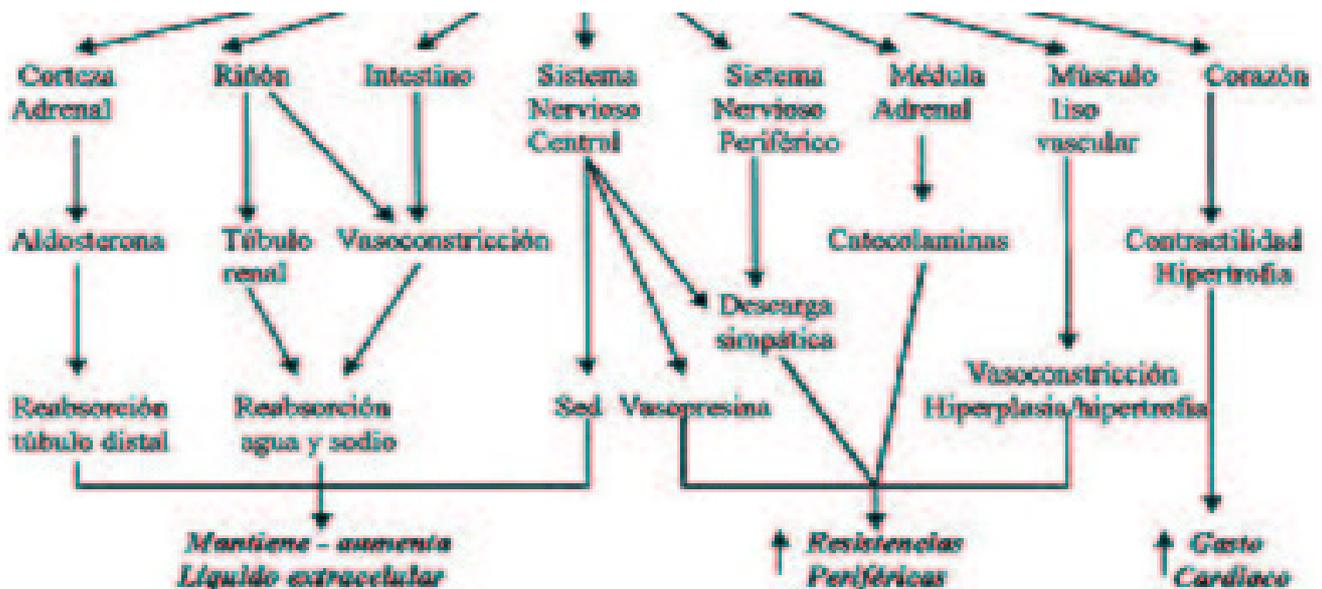
1. Mecanismos extrarenales:
  - a. Eje hipotálamo-hipófisis-glándula suprarrenal  
La ACTH estimula la secreción de aldosterona activando la vía biosintéticamente tempranamente en la enzima que convierte el colesterol en pregnesolona
  - b. Hipercalemia  
El aumento de las concentraciones plasmáticas de  $K^+$  estimula de manera directa la secreción y síntesis de la aldosterona por parte de la corteza suprarrenal.  
Un aumento del 1% en la concentración plasmática de  $K^+$  es suficiente para iniciar el mecanismo de síntesis y liberación de esta sustancia.
2. Hiponatremia  
Una reducción del 10% en la concentración plasmática de  $Na^+$  es suficiente para estimular la corteza suprarrenal para que secrete el mineralocorticoide.

#### **Mecanismos intrarrenales**

##### **Eje Renina-Angiotensina II – Aldosterona**

El mayor componente estructural de tal eje es el aparato yuxtaglomerular. El sistema nervioso simpático juega un papel esencial en la regulación del eje a través de los nervios renales.

Las células yuxtaglomerulares, en la íntima de las arteriolas aferentes en la nefrona, están ricamente inervadas por fibras postganglionares desmielinizadas. El estímulo simpático y/o la liberación de catecolaminas produce una vasoconstricción de la arteriola y la liberación de renina por estímulo de receptores adrenérgicos B1 (Agonistas:isoproterenol. Antagonista: Propranolol). El factor estimulador de la secreción de renina, es por excelencia, una disminución del volumen plasmático efectivo o presión de perfusión renal causada por las células del aparato de yuxtaglomerular que actúan como baroreceptores y responden a cambios en el gradiente de presión transmural entre la arteriola aferente y el intersticio renal subyacente.



La renina es secretada al torrente sanguíneo donde reacciona con el angiotensinógeno que es una alfa 2 globulina sintetizada por el hígado. El único efecto fisiológico de la renina es convertir el angiotensinógeno a Angiotensina y un decapeptido biológicamente inactivo, la angiotensina y es convertida a angiotensina II, que es un octapéptido biológicamente activo, en una reacción catalizada por la enzima convertidora de angiotensina o ECA (Dipeptidil Carboxipeptidasa), principalmente encontrada en el pulmón y una de menor grado en el tejido renal y plasma, ésta actúa como hormona trófica estimulando la secreción y síntesis de aldosterona en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal. También es un potente vasoconstrictor local de las arteriolas si se encuentra en baja concentración. Estimula la secreción de ADH y ACTH, el mecanismo de la sed, estimula la secreción de catecolaminas por parte de la médula suprarrenal.

La angiotensina II, es inactivada por dos peptidasas y puede ser convertida en angiotensina III. Esta última, aunque no tiene un efecto vasoconstrictor importante, sirve como un potente estimulador de la secreción de aldosterona aunque posee solamente el 40% de potencia en comparación con la angiotensina .

### Factor Natriurético Auricular

El término de factor natriurético auricular hace referencia a un grupo de polipéptidos sintetizados por las células de las aurículas. La actividad secretora de estos miocitos puede ser evidenciada por la presencia de gránulos electrodensos en el interior de su membrana.

Estos péptidos tienen un peso molecular que oscila entre 2500 y 13000 D y longitudes que pueden ir desde los 21 a los 73 aminoácidos. Todos estos componentes se derivan de un solo compuesto de 126 aminoácidos, llamado *preatripeptinógeno*.

### Secreción

1. Distensión auricular secundaria a estados hipervolémicos.
2. Adrenalina
3. Noradrenalina
4. ADH
5. Ach

### Efectos Fisiológicos

-Un aumento de la tasa de filtración glomerular secundaria a una vasoconstricción de la arteria eferente e induce vasodilatación de las arteriolas precaliciales.

-Dilatación de la arteriola aferente

-Natriuresis

-Disminución de la secreción de aldosterona, que era estimulada por una depleción de la concentración plasmática de Na<sup>+</sup> Angiotensina II, ACTH, K y AMPc

-Inhibición de la síntesis de renina por el aumento de la carga de NaCl o por aumento de la presión hidrostática del aparato yuxtglomerular

-Disminución de la presión arterial

-Disminución del volumen latido por la bradicardia

### III. MANEJO RENAL DEL AGUA CORPORAL

La reabsorción de agua en la nefrona, pasa de manera especial a través de la membrana celular de las células tubulares esta determinado por los gradientes de presiones osmóticas e hidrostática (ley de Fick), la gran mayoría del agua es reabsorbida pasivamente por ósmosis, gracias a los gradientes establecidos por la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  en los diferentes segmentos de los túbulos renales.

Alrededor de 60-70% del agua es reabsorbida en el túbulo proximal. La cantidad restante es reabsorbida en la porción descendente del Asa de Henle. En los túbulos distales y colectores la reabsorción de agua solamente ocurre en presencia de ADH. Sin su contribución solamente sería reabsorbido el 88% del total de agua filtrada en el glomérulo renal, mientras que con ella se reabsorbe un total del 99% del agua filtrada.

**La hormona antidiurética o vasopresina:** es una hormona hipotalámica, sintetizada en el núcleo supraóptico y paraventricular del hipotálamo. De estos núcleos, las fibras axónicas de estos neurosecretores descienden (Tracto supraóptico-hipofisiario) Hasta la Pars Nervosa del Hipófisis donde es almacenado. La ADH es un polipéptido que una vez sintetizado en el cuerpo de la neurona, en el núcleo supraóptico y paraventricular, es transportado por proteínas llamadas neurofincinas y luego, es secretado junto con estas pero sin estar unida al ADH en la circulación hipofisiaria.

#### Control de la secreción:

**Estímulos:** Los mayores estimulantes de la liberación de ADH son:

1. Hiperosmolaridad
2. Depleción del volumen

#### 1. Osmoregulación

Un aumento del 1-2% en la osmolaridad plasmática es suficiente para evocar su liberación. Los osmoreceptores localizados en la hipófisis anterior son supremamente sensibles a los cambios osmolares, produciendo una liberación refleja de ADH

Solamente aquellos solutos a los cuales las membranas celulares son permeables son los principales estimulantes de los osmoreceptores. Entre estos, el  $\text{Na}^+$  que es el responsable del 95% de la osmolaridad plasmática, es el más potente entre ellos. La glucosa (hiperglicemia) es también un estimulador menos potente de los osmoreceptores.

#### 2. Mantenimiento del volumen plasmático

La hipovolemia es un estimulante extremadamente fuerte para estimulación de la secreción de ADH, incluso, por encima del efecto del estado de hiperosmolaridad. Esta regulación está mediada por los baroreceptores. Los cambios hemodinámicos, tales como la depleción del volumen sanguíneo o la caída de presión, son causados por aferentes parasimpáticos que se originan en receptores de presión localizados en la aurícula, el arco o cayado aortico, seno carotideo, grandes venas y venas pulmonares; tal información viaja a través de los nervios X y IX hasta el núcleo del tracto solitario en el tallo cerebral.

Los cambios negativos en las descargas sincrónicas de los aferentes sensitivos primarios causado por la depleción del volumen, son los principales modeladores en la secreción de ADH.

#### Inhibidores

La hiposmolaridad al causar un aumento del LIC de las células osmoreceptoras, inhibe la secreción de ADH. La hipertensión arterial secundaria a un aumento del volumen plasmático efectivo inhibe la secreción de ADH. El aumento de la presión en las aurículas en los grandes vasos y venas pulmonares, la posición de reclinación, el aumento de la presión negativa durante la inspiración o la inmersión en el agua, son todos estímulos de tipo inhibitorio sobre la secreción ADH.

#### Función

El mayor sitio de acción de la ADH son los receptores en las membranas basolaterales de las células de los túbulos colectores corticales y medulares.

Esto sucede de la siguiente forma:

1. La membrana apical de tales células es casi impermeable al agua sin ser estimuladas por la ADH, mientras que las membranas basolaterales son extremadamente permeables a ésta.
2. La unión con el receptor activa la migración y fusión de vesículas que contienen canales proteicos para agua hacia la membrana apical, aumentando el influjo de agua.

La ADH también reduce el flujo sanguíneo medular renal, estimula secreción de ACTH con la posterior síntesis y liberación de aldosterona. Con el estímulo de ADH también se estimula la sed haciendo que aumente la ingesta de agua por VO, aumenta la reabsorción de NaCl en el conducto colector, estimula la reabsorción activa de NaCl en la porción ascendente gruesa del asa de Henle, aumenta la permeabilidad a la urea en el conducto colector de la médula interna. La ADH mantiene además el gradiente entre el intersticio y el conducto colector en los momentos en los que la reabsorción de agua en el conducto colector podría disipar el gradiente.

En la diabetes insípida, que es una patología donde se presenta una falla total o parcial de la secreción de ADH, se ven como manifestaciones cardinales que el paciente presenta una severa poliuria y polidipsia. Esto nos llevaría a pensar que en ausencia de ADH no sería imposible tener una orina más concentrada del plasma, por cuanto sin ADH solamente se reabsorbería un total del 88% del agua total filtrada en el glomérulo renal. En ausencia de ADH la separación del agua y los solutos en la nefrona lleva a la excreción de una orina hiposmótica. El único cambio necesario para permitir la excreción de una orina hiperósmotica es que la ADH esté presente y sea eficaz.

El riñón humano puede producir una concentración urinaria máxima de 1400 mosmo/L, casi cinco veces la osmolaridad del plasma. La suma de urea, sulfato, fosfato, otros productos de deshecho y un pequeño número de iones no desechables que se excretan todo los días, se aproxima en condiciones normales a 600 mosmol. Por tanto el volumen mínimo de agua para disolver estas masas de solutos es igual a 430 ml por día. Este volumen de orina se conoce como la pérdida obligatoria de agua.

Cuando se está acostado, la presión arterial disminuye y se activa la secreción de ADH y a la vez hay un aumento del retorno venoso con un aumento proporcional de gasto cardíaco, teniendo como consecuencia la producción de una orina muy concentrada. Al ponerse de pie hay un aumento en el flujo sanguíneo renal con un aumento concomitante de la tasa de filtración glomerular favoreciendo un efecto diurético. Si un sujeto se encuentra en cámara de presión negativa, la respiración afecta el volumen de orina. El tener que aumentar la presión negativa durante la inspiración aumenta el retorno venoso considerablemente aumentando la presión arterial, aumentando el flujo sanguíneo renal, disminuyendo la secreción de ADH causando un efecto diurético.

La glucosa es un nutriente esencial que es reabsorbido mediante difusión facilitada. Lo anterior hace que a un sistema saturable (Michaelis Menten), es decir, que llega el momento en que al aumentar la concentración de soluto en la luz tubular, los sitios de fijación de la molécula transportadora se llenen u ocupen todos, quedándose un mínimo número de solutos sin ser reabsorbidos siendo excretados por la orina. Este punto en el que se comienza a desbordar los solutos por aumento de la carga filtrada y saturabilidad de sus transportadores proteicos se le llama umbral de saturación y este oscila para la glucosa entre 180-200 mg/dl. Estos transportadores también actúan a una velocidad determinada, es decir que solamente están en capacidad de transportar un número determinado de moléculas a través de la membrana de la célula tubular por minuto. Este valor de velocidad de transporte se le conoce como el transporte máximo para una sustancia o  $T_m$ . El  $T_m$  para la glucosa es de 340 mol/min.

En los estados de hiperglicemia, la alta concentración de glucosa en el plasma hace que la carga filtrada de glucosa en la nefrona sea demasiado alta, saturando los sistemas de transporte y causando glucosuria. Por tal razón si encontramos que un paciente presenta glucosuria, sabemos que su glicemia es mayor de 180 mg/dl, lo que nos brinda una utilidad clínica al hacer la aproximación a su diagnóstico y tratamiento.

La glucosuria generalmente lleva a la poliuria, porque al aumentar la concentración de glucosa en la luz tubular, hay un aumento paralelo de la osmolaridad del fluido tubular, disminuyendo la cantidad de agua reabsorbida, llevando a una disminución del LEC y aun aumento de la osmolaridad sanguínea, que de por si es alta debido a la hiperglicemia reinante.

Ambos factores contribuyen a la patogenia del coma hiperosmolar que se presenta con cierta frecuencia en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente. Para su tratamiento es importante la recuperación del volumen del LEC con la aplicación isosmolar (NaCl 0.9% por vía IV). Se deben revisar constantemente los niveles de  $K^+$  y  $PO_4$ .

#### IV. FACTORES INTRARENALES QUE DETERMINAN EL FLUJO DE ORINA

En el riñón existen **tres factores** que determinan el flujo de orina:

##### 1. Autoregulación

Mediante este mecanismo se mantienen miogénicamente la tasa de filtración glomerular, gracias a la posibilidad de censar los cambios en las presiones de perfusión renales.

##### 2. Retroacción o retroalimentación glomérulo tubular

Es el proceso mediante el cual la tasa de filtración glomerular es disminuida si la carga de solutos filtrados hacia la mácula densa aumenta. Esto se logra mediante dos mecanismos principales:

- a. Un mecanismo básico en el cual en respuesta a un aumento de la carga filtrada de  $Na^+$  que fluye por la mácula densa, dispara unas señales transmitidas hacia las arteriolas glomerulares, reduciendo la tasa de filtración glomerular mediante la vasoconstricción de las arteriolas aferentes. También se estimula la reabsorción de NaCl en el túbulo contorneado distal y proximal.
- b. Un mecanismo regulatorio hormonal. El eje renina-angiotensina II-aldosterona, es el principal responsable del mecanismo de Retroacción glomerulotubular. La angiotensina II produce vasoconstricción de las arteriolas aferente y eferente en el glomérulo renal, y contracción de las células mesangiales, reduciendo así la tasa de filtración glomerular. El aumento de la carga de  $Cl^-$  estimula la secreción de renina en el aparato yuxtglomerular. El aumento en el transporte de NaCl a través de la membrana apical de las células tubulares estimula la actividad de  $Na^+/K^+$  ATPasa que lleva a un aumento en la concentración de adenosina que actúa como vasoconstrictor renal.

##### 3. Balance glomerulotubular

Este mecanismo hace referencia a una función intrínseca del riñón donde la reabsorción de una sustancia es proporcional a los cambios de la tasa de filtración glomerular. Este mecanismo es aplicable al  $Na^+$  únicamente. En hipovolemia, la fracción filtrada de  $Na^+$  de agua aumenta. En hipervolemia disminuye.

#### V. MANEJO RENAL DEL POTASIO

El potasio es el ion intracelular más importante del cuerpo. Cumple un papel importante en la excitación nerviosa al igual que en la excitación muscular. La regulación del potasio en el cuerpo es de vital importancia debido a que pequeños cambios en su concentración (ya sea en el LIC como en el LEC) pueden ocasionar muchos desordenes químicos y metabólicos, sobre todo a nivel nervioso y muscular (convulsiones, arritmias, debilidad muscular, etc.) Por esta razón el cuerpo genera y tiene mecanismos para manejar estas concentraciones, puesto que la entrada de potasio debe ser igual a su salida.

Como ya mencionamos el potasio es el ion intracelular por excelencia (mas o menos 140-145 mEq/litro), por lo tanto es el directo responsable de la electronegatividad de las células. Su concentración intracelular esta regulada principalmente por la bomba  $Na^+/K^+$ /ATPasa, que se encuentra localizada en la membrana plástica de todas las células del organismo. La función de esta bomba es restaurar el equilibrio de sodio y potasio, para ello utiliza energía (ATP) esta bomba recupera el potasio hacia el interior de las células y saca el sodio hacia el exterior de estas. En condiciones de "reposo" la célula esta sacando potasio y metiendo sodio gracias a un gradiente de concentración, por lo tanto la célula en su estado de reposo es permeable al potasio. De la eficacia de este mecanismo depende que la cantidad de potasio que sale por medio del gradiente de concentración, sea igual a la cantidad que es recuperada por la  $Na^+/K^+$ /ATPasa.

El objetivo principal del manejo renal de potasio es igualar las entradas de potasio con las salidas de este del cuerpo, debido a que es el único mecanismo de regular su concentración. La salida de

potasio del organismo esta determinada por la cantidad que se pierde de este en las heces, sudor, pero principalmente por la cantidad que se excreta en orina, mientras que la entrada de potasio solo depende de la ingesta.

Una vez el potasio es filtrado, pasa en una alta concentración hacia el túbulo proximal en donde es reabsorbido en los segmentos 1 y 2 del túbulo y secretado en el segmento 3. Su reabsorción en este sitio no depende de la cantidad de potasio que halla en el organismo, puesto que siempre se va a reabsorber la misma cantidad. Cuando el potasio llega al segmento descendente delgado del asa de Henle, es secretado nuevamente, pero al seguir el curso por el asa, es reabsorbido por el segmento ascendente grueso, llegando posteriormente al nefron distal donde es secretado en su totalidad. Por lo tanto es importante señalar que el potasio es una de las sustancias que el riñón puede reabsorber y secretar dependiendo del balance que desee, por ejemplo en la hipokalemia secundaria a diuréticos predominara la reabsorción. La cantidad de potasio reabsorbida, al igual que la concentración de sodio, siempre esta acompañada de una reabsorción considerable de agua. El potasio puede ser tan reabsorbido en el túbulo proximal y en asa de Henle que en algunas ocasiones se pueden encontrar concentraciones en el nefron distal menores al 10% de la cantidad total filtrada. *El nefron distal es el principal sitio de la regulación del potasio* puesto que allí se realiza una reabsorción y secreción de potasio, este posee células *intercalares* encargadas de la reabsorción y células *principales* de la secreción de potasio.

## EL POTASIO, LA ALDOSTERONA Y EL EQUILIBRIO ACIDO-BASE

La aldosterona es una hormona producida y secretada por la corteza de la glándula suprarrenal. Su principal acción es estimular la reabsorción de sodio y la secreción de potasio e hidrogeno por el túbulo colector; por lo tanto una disminución en la concentración de sodio y un aumento del potasio y él hidrogeno estimulan la secreción de aldosterona.

Cuando se presenta una alta producción de aldosterona (hiperaldosteronismo), se presenta un fenómeno conocido como hipokalemia, debido a la alta secreción de potasio, la secreción de potasio va acompañada de secreción de hidrogeno, lo cual causa que se produzca también una alcalosis metabólica. En el caso contrario cuando se produce una baja en la aldosterona (hipoaldosteronismo), se presenta una acidosis metabólica por el aumento de potasio e hidrogeno.

## VI. EL RIÑÓN COMO ÓRGANO ENDOCRINO

### 1. RENINA

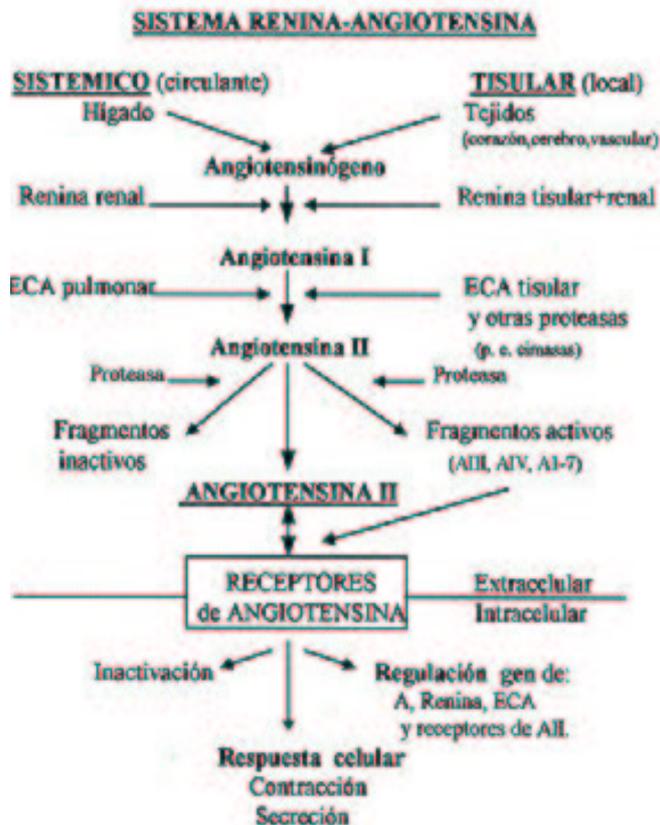
La renina juega un papel primordial en la regulación de la presión arterial por diversos mecanismos. En uno de ellos, los riñones actúan como órganos endocrinos produciendo renina, un importante factor dentro del eje renina-angiotensina.

La renina es producida por las **células granulares** del Aparato Yuxtaglomerular (AYG); estas células son uno de los tres tipos de células encontrados en el AYG. Las células granulares son células diferenciadas de músculo liso situadas en las paredes de las arteriolas, especialmente las aferentes; el segundo tipo de células son las **mesangiales extraglomerulares**; el tercer tipo son las células de la mácula densa, las cuales están ubicadas al final de la rama ascendente gruesa formando una placa entre las arteriolas que irrigan el glomérulo de su propia nefrona.

La renina cataliza el desdoblamiento de angiotensina I (un decapeptido) a partir de angiotensinógeno, una proteína plasmática producida en el hígado y que siempre está presente en sangre en concentraciones elevadas. Posteriormente, la enzima convertidora de angiotensina, separa los dos aminoácidos terminales de la AT-I para producir la angiotensina II, un octapeptido mucho más activo. La enzima convertidora se encuentra en el endotelio de los capilares pulmonares en su mayoría, así que puede deducirse que la conversión de angiotensina I a II se efectúa a medida que la sangre fluye por los pulmones.

La función de la angiotensina, y por ende de la renina, es aumentar la presión arterial; tal función está determinada principalmente por la secreción de renina, ya que las concentraciones plasmáticas de angiotensinógeno y enzima convertidora son habitualmente constantes y no limitan la producción de angiotensina II. Por la importancia de su papel en el mantenimiento de la presión arterial, es importante conocer los diferentes factores que controlan, y determinan la secreción de renina:

1. Presoceptores intrarrenales: Las células granulares actúan como presoceptores regulando la presión o el volumen de los vasos en las arteriolas aferentes y modulando su secreción de renina en relación inversa con dichos parámetros. Así, si cae la presión arterial o la volemia, las células aumentarán la secreción de renina.
2. Mácula Densa: En ella se ubica un receptor tubular para el Na<sup>+</sup> (NaCl) que verifica la



composición del líquido en el extremo terminal de la rama ascendente. Gracias al contacto entre las células granulares y la mácula densa, las granulares controlan su secreción de renina por influjos provenientes de la mácula de manera inversa con la cantidad de cloruro de sodio que fluye por la luz tubular.

3. Nervios Simpáticos Renales: La secreción de renina se estimula con la actividad de los nervios simpáticos y con un aumento de adrenalina circulante al contraerse las arteriolas aferentes. Su acción es directa a través de receptores beta-adrenérgicos sobre las células granulosas e indirecto por estimulación de los presoceptores intrarrenales al reducir la presión hidrostática en la a. aferente por constricción de la misma.
4. Angiotensina: Su acción es inhibitoria sobre la secreción de renina por retroalimentación negativa ejerciendo un efecto de amortiguación sobre su propio ritmo de producción.

## 2. PROSTAGLANDINAS

Los riñones sintetizan una variedad de prostaglandinas tanto de acción vasodilatadora como vasoconstrictora, lo que indica que sirven como moduladores locales (por completo intrarrenales) del flujo sanguíneo del riñón en diversas situaciones. Se ha comprobado que tanto una actividad aumentada de los nervios renales como un aumento de la angiotensina en el plasma estimulan la producción y secreción de prostaglandinas vasodilatadoras; ellas cumplen un papel de amortiguación frente al efecto vasoconstrictor de la angiotensina y la noradrenalina para poder mantener el flujo renal dentro de parámetros adecuados aunque exista una resistencia vascular total aumentada, normalmente generada para beneficiar al corazón y al encéfalo en situaciones adversas de hipoxia.

### 3. ERITROPOYETINA

El riñón desempeña un papel fundamental en la eritropoyesis; actualmente se reconoce que el riñón es el sitio de producción de un factor circulante estimulador de la eritropoyesis (ESF). El riñón elabora un precursor de la ESF que producirá la ESF funcional uniéndose con una proteína plasmática; además, el riñón produce un factor enzimático llamado factor eritropoyético renal (REF) que convierte un precursor eritropoyético plasmático en ESF.

Su función es la de verificar un adecuado envío de oxígeno a los tejidos, así que en respuesta a la hipoxia renal, las células endoteliales de los capilares peritubulares sintetizan el factor eritropoyético, una hormona glucoproteica, que regula la producción de eritrocitos en la médula ósea a partir de células totipotenciales. Esta importante función puede ser comprobada cuando al perderse masa renal, disminuye la producción de eritropoyetina. Al aumento de producción de eritropoyetina puede explicarse la policitemia marcada que se evidencia en grandes alturas, en enfermedad pulmonar crónica y en otros estados hipóxicos.

### 4. VITAMINA D3

El riñón está implicado en la producción de la forma activa de la vitamina D (1,25-dihidroxitamina D3). Tal activación se lleva a cabo durante diversos cambios metabólicos ocurridos en ciertos órganos del cuerpo, y comienza a partir de un intermediario: la previtamina D (inactiva). Por acción de los rayos ultravioleta se produce la vitamina D3, un esteroide también llamado colecalciferol; esta permanece en la piel como 7-dehidrocolesterol y es transportada en sangre gracias a una proteína transportadora que también la protege de la depuración renal. Por la sangre llega al hígado donde es metabolizada por hidroxilación en su carbono 25 para dar 25-(OH)D3 y finalmente en el riñón, donde sufre una segunda hidroxilación en su carbono 1 consiguiéndose así su forma activa: 1,25-(OH)<sub>2</sub>D3.

Es una hormona ya que es sintetizada en el cuerpo, pero aún así conserva su conocido nombre de vitamina. Vale aclarar que la vitamina D también puede conseguirse por ingesta de ciertos alimentos, especialmente los vegetales y que tal ingesta es importante cuando la exposición a los rayos solares es limitada. A continuación se enumeran sus principales funciones:

1. Estimula la absorción activa de calcio y fosfato en el intestino.
2. Estimula la resorción ósea promoviendo así la acción de la paratohormona.
3. Estimula la resorción de calcio y fosfatos en el túbulo renal.

### 5. GLUCONEOGÉNESIS

El riñón está capacitado para sintetizar y secretar glucosa a partir de fuentes no hidrocarbúricas en situaciones de extrema hipoglicemia. Las medidas directas de la producción de glucosa en individuos en ayuno prolongado demuestran que la producción hepática disminuye notablemente y que tal deficiencia es asumida casi al mismo nivel por el riñón, que en situaciones prolongadas de inanición contribuye a la gluconeogénesis. Teóricamente, la acentuada disminución de la producción de glucosa hepática podría atribuirse a la inhibición de procesos hepáticos que intervienen en la captación y utilización de substratos gluconeogénicos. Al contrario del descenso de la excreción de glucosa del hígado, el riñón desempeña un importante papel como sitio de formación de glucosa en el ayuno prolongado.

### BIBLIOGRAFIA:

- Bases Fisiológicas de la Práctica Médica, John B. West, Editorial Médica Panamericana, 12ª Edición, 1993.
- Principles of Internal Medicine, Kurt J. Isselbacher y col., Interamericana McGraw-Hill, 14ª Edición, 1998.
- Las Bases Farmacológicas de la Práctica Médica, Alfred Goodman Gilman y col., McGraw-Hill Interamericana, Novena edición, 1996.

- Regulation of cell volume in health and disease, Franklin H. Epstein, The new England Journal of Medicine, Nov. 9,1995.
- CURRENT Medical Diagnosis & Treatment, Lawrence M. Tierney, Jr. Y col., McGraw-Hill, 39ª. Edición, 2000.